

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE
CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL
MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL
PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO(A) CIRUJANO(A)**

**PRESENTADO POR
BACHILLER ALEGRE PINTO, ELEN BEATRIZ
BACHILLER ALVA CHUMPITAZ, JORGE MARTÍN**

**DIRECTOR Y ASESOR
Jhony A. De La Cruz Vargas, Phd, MSc, MD.**

**LIMA, PERÚ
2020**

ÍNDICE

RESUMEN DEL PROYECTO

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1.1 Descripción de la realidad problemática
- 1.2 Formulación del problema
- 1.3 Línea de Investigación
- 1.4 Objetivos
 - 1.4.1 General
 - 1.4.2 Específico
- 1.5 Justificación del Estudio
- 1.6 Delimitación
- 1.7 Viabilidad

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

- 2.1 Antecedentes de la Investigación
 - 2.1.1 Antecedentes Internacionales
 - 2.1.2 Antecedentes Nacionales
- 2.2 Bases teóricas
- 2.3 Hipótesis de investigación

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

- 3.1 Diseño de estudio**
- 3.2 Población**
- 3.3 Muestra**
 - 3.3.1 Tamaño muestral**
 - 3.3.2 Tipo de muestreo**
 - 3.3.3 Criterios de selección de la muestra**
 - 3.3.3.1 Criterios de inclusión**
 - 3.3.3.2 Criterios de exclusión**
- 3.4 Variables del estudio**
 - 3.4.1 Definiciones conceptuales**
 - 3.4.2 Operacionalización de variables**
- 3.5 Técnicas e instrumento de recolección de datos
- 3.6 Procesamiento de datos y plan de análisis
- 3.7 Aspectos éticos de la investigación
- 3.8 Limitaciones de la investigación**

CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

- 4.1 Fuente de financiamiento
- 4.2 Recursos humanos y materiales
- 4.2 Cronograma

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(Según el estilo Vancouver)

ANEXOS

1. Matriz de consistencia
2. Solicitud de permiso institucional
3. Consentimiento informado
4. Instrumento de recolección de datos
5. Solicitud de evaluación por comité de ética URP

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestros padres, por el apoyo brindado a lo largo de esta carrera y el amor incondicional que nos han hecho sentir.

A nuestro asesor y director Dr Jhony A. De La Cruz Vargas y al Dr. Manuel Vela, por sus pertinentes recomendaciones

Gracias infinitas a todos aquellos amigos y maestros que con buena voluntad mostraron su apoyo y compartieron su experiencia, contribuyendo a nuestra formación profesional y como ser humano.

Finalmente agradecer a todos los que hicieron posible la culminación del presente trabajo.

RESUMEN DEL PROYECTO

Objetivo: Determinar la relación entre la anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019.

Materiales y métodos: Estudio de tipo observacional, analítico, de cohorte retrospectiva. La muestra estuvo constituida por 86 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix. Se evaluó el tiempo de enfermedad hasta la ocurrencia del evento muerte, la anemia, los niveles de INL y RDW, entre otras variables. Se elaboró curvas de supervivencia con el método de Kaplan Meier que fueron analizadas con la prueba del log-rank. Se determinó asimismo el HR mediante el modelo de Regresión de Cox

Resultados: De las pacientes 58 (67,4%) presentaron anemia, 45 (52,3%) presentaron un INL elevado y 33 (38,4%) presentaron un RDW elevado antes de empezar el tratamiento oncológico. Tras el análisis de supervivencia, se encontró significancia estadística en las curvas de supervivencia de la anemia, edad, INL y RDW. En el análisis bivariado y multivariado ajustado a la edad, la anemia mostró asociación con la supervivencia (HR: 3,094, IC: 1,321-7,246, $p < 0,05$). En el análisis ajustado a la edad, la anemia y el RDW, el $INL \geq 2,1$ mostró significancia estadística, constituyendo un factor de riesgo para la mortalidad en pacientes con cáncer de cérvix (HR:3,332, IC: 1,193-9,307, $p < 0,05$).

Conclusión: La anemia, el INL y el RDW disminuyen la supervivencia. El INL es una variable independiente del riesgo para mortalidad.

Palabras clave: anemia, cáncer de cérvix, pronóstico, índice neutrófilo linfocito, amplitud de distribución eritrocitaria, supervivencia.

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between anemia as a prognostic factor in patients with cervical cancer treated in the oncology service of the Maria Auxiliadora Hospital between the years 2016-2019.

Materials and methods: Observational, analytical, retrospective cohort study. The sample consisted of 86 patients diagnosed with cervical cancer. The time of illness until the occurrence of the event, anemia, INL and RDW levels, among other variables, were evaluated. Survival curves were prepared with the Kaplan Meier method that were analyzed with the log-rank test. The HR was also determined using the Cox Regression model.

Results: Of the patients, 58 (67.4%) presented anemia, 45 (52.3%) presented an elevated INL and 33 (38.4%) presented an elevated RDW before starting cancer treatment. After survival analysis, statistical significance was found in the survival curves for anemia, age, INL and RDW. In the bivariate and multivariate analysis adjusted for age, anemia showed an association with survival (HR: 3.094, CI: 1.321-7.246, $p < 0.05$). In the analysis adjusted for age, anemia and RDW, the $INL \geq 2.1$ showed statistical significance, constituting a risk factor for mortality in patients with cervical cancer (HR: 3.332, CI: 1.193-9.307, $p < 0.05$).

Conclusion: Anemia, INL and RDW decrease survival. INL is an independent risk variable for mortality.

Key words: anemia, cervical cancer, prognosis, lymphocyte neutrophil index, red cell distribution width, survival.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La anemia es un indicador de pobre salud y nutrición en el mundo, con una prevalencia cercana al 24,8%, llegan a afectar a 1620 millones de personas. A nivel de Perú, su prevalencia es de 40,4%, por lo cual es considerado un problema de salud pública. (1)

El cáncer de cérvix es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte en las mujeres jóvenes latinoamericanas. Dentro del ámbito de la salud pública, refleja las diferencias en el acceso a la atención médica alrededor del mundo. A nivel global, es la tercera causa de años perdidos ajustados por discapacidad por cáncer en mujeres. (2) En el 2015, el cáncer representó la primera causa de muerte en el Perú con 130 defunciones por cada cien mil habitantes. (3)

La anemia es frecuente en pacientes con cáncer y su presencia determina un factor pronóstico independiente en la supervivencia global. (1) La anemia también es considerada una complicación importante en los pacientes con cáncer debido a que puede incidir desfavorablemente en la evolución produciendo un impacto negativo en la calidad de vida, la respuesta al tratamiento y en la esperanza de vida. (3) En un estudio realizado en el INEN (2018) se concluyó que las neoplasias sólidas que con mayor frecuencia producían anemia fueron de origen gastrointestinal, seguidos de las de origen ginecológico y luego urológico, siendo la frecuencia del cáncer de cérvix de 57,5%. (1)

Diversos estudios han establecido que el mecanismo por el cual la anemia repercute en la supervivencia y en la respuesta al tratamiento es la hipoxia tumoral, la cual conlleva a una resistencia al tratamiento debido a un desequilibrio entre el suministro y consumo de oxígeno. La anemia intensifica dicha hipoxia tumoral, disminuyendo la efectividad del tratamiento. (3) También, se ha demostrado que otros marcadores como el INL (Índice Neutrófilo Leucocitario) pueden predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer de cuello uterino. (4)

La presente investigación tiene como objetivo determinar la relación entre la anemia como factor pronóstico y el cáncer de cérvix en las pacientes atendidas en el servicio de Oncología del HAMA entre los años 2016-2019. La importancia de esta investigación radica en que la anemia relacionada al cáncer es un fenómeno muy frecuente y generalmente infravalorado al momento de su diagnóstico en pacientes diagnosticados previamente de cáncer, motivo por el cual los estudios en relación a la frecuencia de la anemia y su rol como factor pronóstico son escasos o no han sido descritos en el Perú.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la relación entre la anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidas en el servicio de oncología del Hospital María Auxiliadora entre los años 2016-2019?

1.3 Línea de Investigación

El tema propuesto en este trabajo se encuentra delimitado según las Prioridades de Investigación 2020 en el ámbito de las Ciencias de la Salud: Área de Medicina Humana, y a su vez, dentro de las líneas de investigación “Malnutrición: Anemia” que corresponde a la Prioridad 13 y “Enfermedades no transmisibles: cáncer”, correspondiente a la Prioridad 9, según las Prioridades Nacionales 2020.

1.4 Objetivos

1.4.1 General

Determinar la relación entre la anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del Hospital María Auxiliadora entre los años 2016-2019.

1.4.2 Específicos

- Determinar la relación entre la anemia y la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- Determinar la relación entre el grado de anemia y la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- Determinar la relación entre el estadiaje clínico y la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- Determinar la relación entre el Índice Neutrófilo-Linfocitario (INL) y la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- Determinar la relación entre la Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW) y la supervivencia en el cáncer de cérvix.

1.5 Justificación del Estudio

La anemia es un problema de salud pública que conlleva al incremento de la morbimortalidad independientemente del grupo poblacional afectado.

El cáncer de cérvix por su parte, es la tercera causa de muerte por cáncer en el Perú y ocupa el primer lugar de mortalidad por cáncer en mujeres de 15 a 44 años.

La anemia y el cáncer se encuentran asociados con bastante frecuencia. Se ha descrito a nivel mundial una prevalencia de anemia entre 30 a 90%, que se explica por las diferentes definiciones de anemia, tipos de cáncer y estadios. La presencia de anemia a su vez está relacionada a una menor sobrevida, menor control local de la enfermedad y peor calidad de vida. (1)

Si bien existen investigaciones a nivel internacional sobre anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer, son pocas las investigaciones de corte nacional que han abordado el impacto de la anemia como factor pronóstico en cáncer de cérvix que como se sabe, es el cáncer más importante que ataca a las mujeres en el Perú y la oportuna corrección de la anemia desde el momento de su diagnóstico contribuiría a mejorar el pronóstico de vida de estas pacientes.

La hemoglobina por su parte es un parámetro de laboratorio con valor predictivo universal debido a que posee cifras estándar bien definidas, es de fácil medición y tiene bajo costo, además de ser un biomarcador que forma parte de todo hemograma que se solicite. El INL y el RDW son también biomarcadores de fácil cálculo a partir de cualquier hemograma.

Por tal motivo, la importancia de este estudio radica en evaluar los biomarcadores (anemia, INL y RDW) en la población peruana con cáncer de cérvix y su valor pronóstico dado su fácil acceso y bajo costo.

1.6 Delimitación

La presente investigación se centró en estudiar las historias clínicas de pacientes diagnosticadas de cáncer, que contaron con datos de hemoglobina y parámetros corpusculares completos y que registraron atenciones en el Departamento de Oncología del Hospital María Auxiliadora.

Se recogieron los datos de los pacientes que registraron su ingreso en el año 2016, con revisión de la historia clínica hasta el año 2019.

1.7 Viabilidad

Se tendrá acceso al archivo de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix en tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia del departamento de Oncología del Hospital María Auxiliadora, así como el permiso por parte de la institución para el acceso a esta data.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

2.1.1 Antecedentes Internacionales

En el estudio titulado “Prognostic implication of simultaneous anemia and lymphopenia during concurrent chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma” publicado en el año 2017 por Oyeon Cho. Et al. se analizó a 152 pacientes con carcinoma de células escamosas de cuello uterino tratado con quimiorradioterapia concurrente y braquiterapia intracavitaria de alta tasa de dosis, comparando el potencial pronóstico de la hemoglobina, el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos con el del antígeno del carcinoma de células escamosas. Se encontró que los pacientes con valor bajo de hemoglobina (HB) (≤ 11 g/dL) y Recuento absoluto de linfocitos (RAL) (≤ 639 células / μ L) mostraron una tasa de supervivencia específica de la enfermedad a 5 años más baja que aquellos que tenían un valor alto de HB y/o RAL, independientemente del antígeno del carcinoma de células escamosas. Se concluyó que los pacientes con anemia y linfopenia durante la quimiorradioterapia concurrente mostraron una supervivencia deficiente, independientemente del antígeno del carcinoma de células escamosas. (5)

En el estudio titulado “Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review” publicado en el año 2017 por Jiayuan Wu et al. realizaron un metanálisis basado en los datos de 13 estudios con 3729 pacientes para evaluar la asociación entre la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) previo al tratamiento y la de supervivencia general y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de cuello uterino. El análisis indicó que la NLR previa al tratamiento elevada era un marcador de mal pronóstico para los pacientes con cáncer de cuello uterino porque predijo una supervivencia general desfavorable (HR = 1,375, IC del 95%: 1,200-1,576) y una supervivencia libre de progresión (HR = 1,646, IC del 95%: 1.313-2.065). En conclusión, un NLR alto antes del tratamiento predijo un período de supervivencia más corto para las pacientes con cáncer de cuello uterino y podría servir como un índice novedoso de evaluación pronóstica. (6)

En el estudio titulado “Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis” publicado en el año 2017 por Linhui Hu et al. que realizaron un metanálisis basado en los datos de 16 artículos con 4267 pacientes para evaluar el valor pronóstico del ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) en pacientes con cáncer. El análisis indicó que el RDW elevado se asoció con una supervivencia global (SG) deficiente (HR = 1,47, IC del 95%: 1,29-1,66). En conclusión, este metanálisis demostró que el RDW elevado puede ser un marcador pronóstico potencial en los pacientes con cáncer. (7)

En el estudio titulado “Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: A retrospective cohort study” publicado en el año 2015 por Theodora A Koulis et al. donde se evaluó a 257 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con quimiorradioterapia y braquiterapia, se analizó la importancia pronóstica de los parámetros hematológicos, que incluyen anemia, leucocitosis, proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y trombocitosis. La asociación entre los parámetros hematológicos sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se evaluó a los 5 años. Llegaron a la conclusión que la anemia previa al tratamiento y durante el tratamiento fueron predictores independientes significativos de peor SLP y SG, al igual hubo una mejoría en la SG y la SLP en pacientes que llegaron a normalizar su nivel de hemoglobina durante el tratamiento. (8)

En el estudio titulado “The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer” publicado en el año 2015 por Makito Mizunuma et al se analizó a 56 pacientes con carcinoma de células escamosas (CCE) del cuello uterino que se sometieron a RT o CCRT (quimiorradioterapia) entre 2005 y 2013 en el Hospital Universitario de Hirosaki y que fueron identificadas retrospectivamente utilizando bases de datos electrónicas. Los pacientes se dividieron en un grupo de NLR alto ($\geq 2,5$) y un grupo de NLR bajo ($< 2,5$). Se comparó la eficacia de RT y CCRT en los dos grupos. En los resultados se encontró que un NLR bajo se asoció significativamente con una respuesta terapéutica completa ($p < 0,001$) y que, al dividir el cáncer en estadios I/II y III/IV, los pacientes con un NLR bajo tuvieron un resultado terapéutico significativamente mejor que aquellos con un NLR alto ($p < 0,05$). El análisis multivariado mostró que solo el NLR fue un factor pronóstico significativo para la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Los pacientes con un NLR alto tuvieron una SLP y una SG significativamente más cortos que aquellos con un NLR bajo. En conclusión, un NLR bajo antes del tratamiento podría predecir una buena respuesta a la RT o CCRT en todas las etapas del cáncer de cuello uterino. (9)

En el estudio titulado “Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated?” publicado en el año 2017 por Andrew J. Bishop. Et al. donde se revisaron los registros de 2454 pacientes que se sometieron a radioterapia definitiva desde 1980 hasta 2011 en el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, se registró el nivel mínimo de hemoglobina (Hgbmin) para 2359 pacientes (96%). Los criterios de valoración incluyeron ausencia de recurrencia central (FFCR), ausencia de metástasis a distancia (FFDM) y supervivencia específica de la enfermedad (DSS). Se encontró que la Hgbmin inferior a 10 g/dL durante la RT (RT-Hgb < 10) siguió siendo significativa y se correlacionó con una DSS más baja ($p = 0,02$, índice de riesgo [HR] = 1,28) y FFDM ($P = 0,03$, HR = 1,33) pero no con FFCR. En un análisis de subconjunto de pacientes que recibieron quimiorradiación ($n = 678$), RT-

Hgb <10 se asoció solo con DSS (P = .008, HR = 1.49), no con FFCR o FFDM. No se encontró evidencia que apoye la anemia como un predictor independiente de recurrencia central en pacientes tratados con radioterapia definitiva con o sin quimioterapia. (10)

En el estudio titulado “Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer” publicado en el año 2013 por Yasuko Koma et al. donde se evaluó a 332 pacientes y se investigó la asociación de los niveles de RDW con los parámetros clínicos y el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón. Los niveles de RDW se dividieron en dos grupos: RDW alto ($\geq 15\%$) y RDW bajo ($<15\%$). Los pacientes con cáncer de pulmón en estadios I-IV con valores de RDW altos tuvieron un peor pronóstico que aquellos con valores de RDW bajos (prueba de Wilcoxon: $p = 0,002$). En particular, las tasas de supervivencia de los pacientes en estadio I y II ($n = 141$) fueron más bajas en el grupo de RDW alto ($n = 19$) que en el grupo de RDW bajo ($n = 122$) (prueba de Wilcoxon: $p < 0,001$). Además, el análisis multivariado mostró que un RDW alto es un factor pronóstico significativo ($p = 0.040$). En conclusión, los niveles altos de RDW se asocian con una baja supervivencia. El RDW podría usarse como un marcador nuevo y conveniente para determinar el estado general de un paciente y predecir el riesgo de mortalidad de los pacientes con cáncer de pulmón. (11)

En el estudio titulado “Outcomes of chemoradiotherapy in cervical cancer--the Western Australian experience” publicado en el año 2012 por Adeline Lim y Serena Sia, se evaluó a pacientes con el diagnóstico de cáncer de cuello uterino tratadas con quimiorradioterapia radical en Australia Occidental entre junio de 2005 y noviembre de 2008. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para determinar la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad, y se utilizó el análisis de regresión de Cox para identificar los posibles factores de pronósticos. Se incluyeron 69 pacientes en el análisis, la supervivencia libre de enfermedad a los 24 y 48 meses fue del 59,4% y 56,7%, respectivamente. La hemoglobina previa al tratamiento <120 g/L fue un factor pronóstico negativo para la recurrencia de la enfermedad (HR 4,20, $p = 0,031$) y la muerte (HR 8,19, $p = 0,020$). Concluyendo que la hemoglobina <120 g/L es un factor de mal pronóstico, reafirmando la importancia de esta en las pacientes con cáncer de cuello uterino. (12)

En el estudio titulado “Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study” publicado en el año 2012 por Wataru Kudaka. et al. realizado en el Hospital de la Universidad de Ryukyus en Japón, donde se evaluaron a 99 pacientes con carcinoma de células escamosas del cuello uterino en estadio III-IVA entre 1997 y 2008 que fueron tratadas con quimiorradioterapia concurrente. La supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de las pacientes se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para el análisis multivariado. Se encontró que hubo una respuesta patológicamente completa en 93 pacientes (96,9%).

La SG y la SLE a 5 años fueron 72,0 y 69,3%, respectivamente. La SLE local y a distancia a 5 años fue de 83,0 y 75,1%, respectivamente. Treinta y un pacientes (31,3%) experimentaron recurrencia. El análisis multivariado mostró que el tamaño del tumor y el nivel de hemoglobina previo al tratamiento seguían siendo un factor de riesgo independiente para la SG (HR: 4.07, p= 0.016 - HR: 2.53, p= 0.015) y la SSE (HR: 3.18, p= 0.027 - HR: 2.12, p= 0.046). El estudio demostró que la evaluación de la anemia y del tamaño del tumor antes del tratamiento pueden proporcionar información pronóstica valiosa. (13)

En el estudio titulado “Synergistic effects of hemoglobin and tumor perfusion on tumor control and survival in cervical cancer” publicado en el año 2009 por Nina A Mayr et al. en donde se evaluaron 88 pacientes con cáncer de cuello uterino, estadio IB2-IVA, que fueron tratados con radioterapia/quimioterapia, buscando el efecto de la perfusión tumoral local, los niveles de hemoglobina (Hb) y su combinación sobre el resultado del tratamiento en el cáncer de cuello uterino. Se encontró que la recidiva local predominó en el grupo con una Hb baja (<11,2 g/dL) y una perfusión baja, con una tasa de control local a 5 años de 60 % frente al 90% para todos los demás grupos (p=0.001) y una tasa de supervivencia específica de la enfermedad del 41% frente al 72% (p=0.008), respectivamente. Los resultados del estudio sugieren que los efectos combinados del nivel de Hb y la perfusión tumoral durante la radioterapia influyen en la supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino. (14)

En el estudio titulado “Prognostic value of anemia for patients with cervical cancer treated with irradiation” publicado en el año 2005 por Rūta Grigienė et al. se analizó 162 pacientes diagnosticadas de cáncer de cuello uterino en estadio IIA-IIIB. Se realizaron análisis univariados y multivariados utilizando el modelo de regresión de Cox para determinar la significancia estadística, las pacientes fueron divididas en dos grupos según el nivel de hemoglobina antes del tratamiento: ≥ 120 g/l y < 120 g/l. Se encontró en el análisis univariado, que el nivel de hemoglobina antes del tratamiento mostró una influencia significativa en la supervivencia global (p= 0,000), supervivencia libre de enfermedad (p = 0,003), supervivencia libre de recaída local (p =0,002). En el análisis multivariado, se observó que el nivel de hemoglobina antes de recibir el tratamiento era un factor pronóstico independiente para la supervivencia general (p=0,001), la supervivencia libre de enfermedad (p=0,040) y la supervivencia local libre de recaída (p = 0,013). Concluyendo que el nivel de hemoglobina antes del tratamiento con irradiación es un factor pronóstico significativo para las pacientes con cáncer de cuello uterino. (15)

En el estudio titulado “Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis” publicado en el año 2003 por Juergen Dunst et al. se analizó a 87 pacientes diagnosticadas con cáncer de células escamosas de cuello uterino (estadio IIB=19; estadio IIIB=59; estadio IVA=9), se evaluó el impacto del nivel de hemoglobina(hb), la oxigenación del tumor, la angiogénesis y los parámetros clínicos sobre la recaída y supervivencia. El nivel de hb

tuvo el impacto más significativo en la tasa de falla local y la supervivencia: la tasa de falla local a 3 años fue del 6% en 20 pacientes con una hb >13g/dl, 15% en 47 pacientes con una hb entre 11 y 13g/dl, y el 67% en 20 pacientes con una hb <11g/dl ($p = 0,0001$), esto se asoció con un impacto significativo en la supervivencia general a 3 años, 79% frente a 64% frente a 32% respectivamente. En conclusión, el nivel de hemoglobina durante el tratamiento con radioterapia es un factor pronóstico muy importante para el control local y la supervivencia. (16)

2.1.2 Antecedentes Nacionales

En el estudio titulado “Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer” publicado en el año 2018 por Paitan et al que fue realizado en 772 pacientes, donde 584 (75.5%) tuvieron neoplasias sólidas y 188 (24,3%), neoplasias hematológicas. 359 (46,5%) de pacientes tuvieron el diagnóstico de anemia, 124 (66%) en neoplasias hematológicas y 235 (40,2%) en neoplasias sólidas. Las neoplasias sólidas más anemizantes fueron de origen gastrointestinal (62%), ginecológico (52%) y urológico (45%). Se encontró una diferencia significativa en la sobrevida global entre los grupos sin anemia (62%) y con anemia (47%) en un tiempo de 5 años. ($p < 0,001$). En este estudio se concluyó que la anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con neoplasias y que su presencia determina un factor pronóstico independiente en la sobrevida global. (1)

En el estudio titulado “Características clínico-patológicas y sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer cervical: análisis retrospectivo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” publicado en el año 2017 por Ruiz R. et al. realizado en una población de 449 pacientes de las cuales el 84,9% fueron de células escamosas, 11% de tipo adenocarcinoma y 2,4% de tipo adenoescamoso. Se halló anemia en 11% de pacientes, hidronefrosis en el 13,8% y creatinina elevada en el 21,1%. Los estadios IIB y IIIB fueron los más comunes con un 47,4% y 25,8%, respectivamente. La supervivencia global a los 5 años fue de 59,5%. La anemia, la creatinina elevada, la hidronefrosis, el compromiso parametrial y el tamaño tumoral, fueron factores que afectaron la supervivencia. La anemia estuvo asociada independientemente con la supervivencia (HR: 2,5). Se concluyó que la anemia es un factor de pronóstico independiente e importante para la sobrevida que requiere de mayores investigaciones. (2)

En la tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano titulada “Anemia como factor asociado a sobrevida en pacientes con cáncer atendidos en el servicio de oncología del Hospital Nacional PNP Luis L. Sáenz, seguimiento en 5 años” publicado en el año 2020 por Arispe et al se analizó 72 historias clínicas de pacientes oncológicos atendidos entre los años 2014 y 2019 encontrándose que el 79.2% correspondió a pacientes con neoplasias sólidas, el 47,4% presentó un estadio clínico III, y un 56,9% de pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad. El análisis de la sobrevida, mostro diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia de la anemia, grado de anemia, estadio clínico y edad. En el análisis bivariado y multivariado ajustado

a la edad, la anemia tuvo una asociación significativa con la sobrevida (HR: 3,03, p: 0,002, IC: 1,51-6,07). De este estudio se concluye que existe una asociación significativa entre la supervivencia a 5 años y la presencia de anemia en los pacientes oncológicos. (3)

En la tesis realizada para optar el título profesional de Médico Cirujano titulada “Impacto del índice neutrófilo linfocito en la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendido en los años 2013 – 2016” publicado en el año 2020 por Ferreñan y Marianne et al se incluyó a 260 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix estadio Ib2, II y III de cuya supervivencia media global a los 5 años fue de 73 meses. En los resultados se obtuvo que aquellos que tienen un $INL \geq 2,1$ tienen una supervivencia menor que aquellos con un $INL < 2,1$ usando el método de Kaplan Meier (p= 0,00). En conclusión, el INL aumentado se relaciona directamente con un menor tiempo de sobrevida. (4)

En la tesis realizada para optar el título profesional de Médico Cirujano titulada “Asociación del índice neutrófilos/linfocitos como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en un hospital de la seguridad social en el periodo 2016-2018” publicado en el año 2019 por Rojas Fernández, María y Umeres Francia, Gianfranco hacen un análisis para valorar la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos (INL) y la sobrevida en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Se incluyó en total 343 participantes, la prevalencia del INL alto en la población fue de 14,85%. La función de sobrevida al final del seguimiento para los pacientes con INL bajo fue de 76.6% (IC95% 0.68-0.83) y para el grupo INL alto fue de 63.5% (IC95% 0.40-0.79). En el análisis multivariado, la variable INL alto obtuvo un HR ajustado de 2,11 (IC95%:1,10-4,06). En conclusión, el INL alto se comportó como un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con ERC. (17)

2.2 Bases teóricas

Anemia

Se define como anemia al descenso de la masa eritrocitaria que resulta insuficiente para aportar el oxígeno a las células. En la práctica clínica, se acepta que existe anemia cuando la cifra de Hb es inferior a 13 g/L en el varón o 12 g/L en la mujer. En determinadas circunstancias como el embarazo, se acepta como límite inferior de normalidad hasta 110 g/L. (12)

Fisiopatología

Cuando existe anemia se producen varios efectos, algunos debidos a la hipoxia en sí y otros a mecanismos compensadores. El principal efecto compensador consiste en la mayor capacidad de la Hb para ceder oxígeno a los tejidos, como consecuencia de la desviación hacia la derecha de la curva de la Hb. (12) Otro mecanismo compensador consiste en la redistribución del flujo sanguíneo, con mantenimiento del flujo al cerebro y el miocardio, y disminución del flujo en el riñón y la piel, por ejemplo. El aumento del

gasto cardíaco, aunque eficaz, solo se produce cuando la Hb es inferior a 100g/L. El mecanismo compensador más apropiado sería el aumento de la producción de hematíes, pero es lento y solo efectivo si la médula ósea es capaz de responder adecuadamente como en la anemia producida por hemorragia aguda. Dicho aumento se debe al incremento de la eritropoyetina (EPO), como respuesta a la hipoxia renal y muy probablemente también, extrarrenal. (18)

Cuadro clínico

El síntoma más frecuente es la astenia progresiva. Son frecuentes también, el cambio de humor asociado a irritabilidad y la disminución de la libido. Por las noches pueden presentar insomnio, lo que aumenta más la sensación de cansancio. Otras manifestaciones son las palpitaciones, cefalea moderada, sensación vertiginosa y acúfenos y, a veces, calambres en las pantorrillas. También puede coexistir la intolerancia al frío producto de vasoconstricción cutánea.

El dato fundamental de la exploración física es la palidez debido a vasoconstricción cutánea y a la disminución de la concentración de Hb. En algunas ocasiones, puede auscultarse un soplo sistólico de grado III/IV en el ápex o en el foco pulmonar no irradiado y que desaparece al corregir la anemia.

Clasificación: Ferropénica

Dentro de las causas de anemia, la anemia ferropénica es la causa más frecuente en todo el mundo, constituyendo cerca de la mitad de los casos (3). La anemia ferropénica se debe a eritropoyesis deficiente o falta o disminución del hierro del organismo. (18) y puede atribuirse a etiologías como el embarazo, la menstruación, la lactancia que son fisiológicas; malabsortivas o posteriores a cirugías gástricas, gastritis crónica o uso de fármacos; por pérdidas sanguíneas de origen gastrointestinal o urogenital y por aporte inadecuado como en el caso de adultos mayores o veganos.

La segunda causa más frecuente de anemia después de la anemia ferropénica es la anemia por enfermedad crónica. (3) El problema principal radica en que la eritropoyesis está restringida debido a un secuestro de hierro inadecuado, tornando a los eritrocitos en microcíticos. La anemia por enfermedad crónica “forma parte de un trastorno inflamatorio crónico, la mayoría de veces una infección crónica una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad renal o un cáncer; sin embargo, el mismo proceso parece comenzar de manera aguda durante casi cualquier infección o inflamación, incluso un traumatismo o después de una cirugía.” (18) Se han reportado tres mecanismos fisiopatológicos: Primero, la reducción de la supervivencia de los eritrocitos como consecuencia de la liberación de citocinas inflamatorias y que ocurre en pacientes con neoplasias. Segundo, la alteración de la eritropoyesis debido a la disminución de la producción de eritropoyetina y de la respuesta de la médula ósea a la EPO. Tercero, la alteración del metabolismo del hierro debido a un aumento de

hepcidina, que inhibe su absorción y reciclado, lo que conduce a la retención de hierro. (3)

Anemia en pacientes con cáncer

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con cáncer, presentándose en casi el 60% de los pacientes. Según el estudio ECAS (European Cancer Anemia Survey), el 72% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos presentarán anemia en algún momento de su curso evolutivo desde el diagnóstico. (19)

Una investigación realizada en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el Perú, determinó una prevalencia de anemia del 46% en pacientes oncológicos, siendo las neoplasias hematológicas las más anemizantes. (1)

La anemia del paciente con cáncer es multifactorial: puede producirse por pérdidas hemáticas, déficits nutricionales, déficit de hierro, hemólisis, infiltración de la médula ósea, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, etc.

Dentro de las causas de la anemia en el paciente con cáncer se encuentran las asociadas al mismo tipo de cáncer o las que son secundarias al tratamiento oncológico. (3) Esto se explica porque en los pacientes con cáncer, los niveles de eritropoyetina para cualquier grado de descenso de la hemoglobina son significativamente más bajos que en los pacientes con anemia ferropénica. Secundario a ello, desaparece la relación lineal entre niveles de eritropoyetina y niveles de hemoglobina tal como ocurre con la anemia por enfermedad renal crónica. (19)

Dicha respuesta inadecuada de la eritropoyetina endógena en pacientes con cáncer empeora con los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia, independiente de que esta contenga o no cisplatino y sin que se relacione con nefrotoxicidad, la quimioterapia parece tener un efecto inhibitor sobre las células productoras de eritropoyetina. (19)

En resumen, la anemia es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, especialmente con enfermedad avanzada o bajo regímenes de quimioterapia, por lo que es absolutamente necesario identificar las causas de la anemia antes de una adecuada planificación terapéutica. (19)

Existe a su vez una asociación entre la hipoxia tumoral y la anemia, donde la anemia juega un importante papel en la progresión tumoral y el fallo terapéutico, especialmente de la radioterapia. En otras palabras, la hipoxia supone un factor pronóstico independiente del control local de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global y, por lo tanto, la prevención y corrección de la anemia mejoraría la radio/quimiosensibilidad.

Impacto de la anemia en pacientes oncológicos

La Encuesta Europea de Anemia en Cáncer (ECAS) demostró que existe una relación significativa entre el descenso progresivo de la hemoglobina y un peor estado funcional de todas las neoplasias. (3) Por lo tanto, la anemia produce un déficit en la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

En el cáncer cervicouterino, la anemia se desarrolla en la mayoría de las pacientes sin saber la causa que la produce, como el sangrado que se presenta en estadios avanzados o por el tipo de dieta baja en hierro y otros micronutrientes. (20)

Anemia y Cáncer de Cérvix

Según un estudio en pacientes con cáncer de cuello uterino se encontró que la anemia está presente en hasta 51% de los pacientes en forma de anemia leve (Hb 11-13 mg/dl) y en un 17% como anemia moderada (Hb < 11 mg/dl). Adicionalmente, se correlacionó la presencia de anemia con el estadio o progresión de la enfermedad, encontrándose una relación directamente proporcional: en estadio I se encontró 25% y en estadio II, 33%. (20)

El impacto pronóstico de la anemia en los cánceres de cuello uterino está bien establecido. En un estudio de la Universidad de Alemania (2003) donde se estudió el impacto de la anemia en el pronóstico y los patrones de recaída en los cánceres de cuello uterino, se encontró que la tasa de supervivencia global para todo el grupo de pacientes con cáncer de células escamosas de cuello uterino fue del 57% después de 3 años. La supervivencia global según el estadio FIGO fue del 72% para el estadio IIB, del 60% para el estadio IIIB y del 22% para el estadio IVA. Por lo tanto, el estadio IVA fue un factor de riesgo significativo, mientras que no se apreciaron diferencias significativas entre los estadios IIB y IIIB. (16)

Diagnóstico de anemia en cáncer

Se debe iniciar estableciendo un diagnóstico etiológico y diferencial, definiendo el tipo de anemia (normocítica, microcítica o macrocítica) y valorando la función medular. Además, es necesario solicitar un hemograma con reticulocitos (hematocrito, volumen corpuscular medio –VCM–, concentración de Hb media, concentración de Hb corpuscular media, número de hematíes, recuento y fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas y recuento de reticulocitos) estudio del metabolismo del hierro (sideremia, ferritina y saturación de transferrina), determinación de vitamina B12 y ácido fólico. (21)

La OMS y el instituto Nacional del Cáncer americano han establecido unas escalas para la valoración de la anemia.

Grado	OMS	NCI
Grado 0	>11 g/dl	Límite normal
Grado 1 (leve)	9.5 – 10.9 g/dl	>10 g/dl
Grado 2 (moderada)	8-9.4 g/dl	8-10 g/dl
Grado 3 (grave)	6.5 – 7.5 g/dl	6.5-7.9 g/dl
Grado 4 (muy grave)	< 6-5 g/dl	< 6.5 g/dl

Fuente: Protocolo diagnóstico y terapéutico en un paciente oncológico, Elsevier 2017

Tratamiento de anemia en cáncer

Para el tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos se tiene dos opciones: las transfusiones de concentrados de hematíes y/o la administración de agentes eritropoyéticos (AAEE), pero previamente se debe haber corregido otras posibles causas de la anemia como la ferropenia, el déficit de ácido fólico y/o de vitamina B12.

Trasfusión de hematíes

La transfusión de hematíes eleva la Hb y produce un alivio sintomático casi inmediato en los pacientes. Una unidad de concentrados de hematíes (300cc) aumenta la Hb en 1f/dl y el hematocrito en un 3%. Sin embargo, este tipo de terapia conlleva a riesgos como reacciones alérgicas, sobrecarga hídrica o férrica y reacciones hemolíticas. La transfusión se plantea ante una Hb por debajo de 7g/dl y por debajo de 8g/dl en pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidad cardíaca o pulmonar. (21)

Agentes eritropoyéticos

Los AAEE son sustancias químicas recombinantes de la eritropoyetina humana ⁽²³⁾ que han demostrado su eficacia en elevar la Hb y en la disminución de los requerimientos de transfusiones sanguíneas en pacientes oncológicos. Una desventaja de este tipo de tratamiento es que requiere semanas e incluso meses para elevar la Hb. La Hb que se plantea para el inicio del tratamiento es de 10g/dl.

Se considera respuesta hematológica cuando se produce un incremento en las cifras de Hb de 1 o 2 g/dl en un tiempo de 4 a 12 semanas y solo debe valorarse su utilización en pacientes que estén recibiendo quimioterapia. (21) Se calcula también que entre un 15 y un 20% de los pacientes seguirá precisando transfusiones a pesar de este tratamiento, por ello y a pesar de que existan diferencias en las indicaciones del tratamiento con AAEE entre las diferentes guías de consulta (ESMO, ASCO/ASH, EORTC, NCCN), en general se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible de AAEE que permita el incremento paulatino de los niveles de Hb y así evitar las transfusiones.

Otras recomendaciones para el inicio de tratamiento con AAEE incluyen a los pacientes con anemia inducida por quimioterapia con Hb de 10 g/dl o inferior y pacientes con cifras de Hb entre 10 y 12 g/dl en función de su sintomatología. En líneas generales, la mayoría de las guías establecen una Hb objetivo de 12 g/dl. Diversos estudios han asociado la administración de AAEE al aumento del riesgo de tromboembolismo, sobre todo en pacientes que no reciben quimioterapia. A su vez, ensayos aleatorizados y

metaanálisis han demostrado descensos en la supervivencia global y en el tiempo libre de progresión, así como el empeoramiento en el control locorregional de la enfermedad en pacientes que recibían AAEE y en quienes, en la mayoría de casos, se tenía una Hb objetivo >12 g/dl. (22)

Hierro

Se usa para tratar la anemia ferropénica que es debida a un déficit de hierro. Puede administrarse por dos vías: vía oral o parenteral. El hierro parenteral tiene un efecto más rápido y es más eficaz que por vía oral. Este aumenta la Hb en aproximadamente 1 g/dl por cada 150-200 mg de hierro intravenoso administrado. La forma de hierro más segura de administrar es la carboximaltosa pues elimina las reacciones infusionales que hay con otras formas de hierro y no requiere dosis de prueba. (22)

Es importante corregir de forma inicial y oportuna los niveles de hierro para que el paciente pueda iniciar la quimioterapia de forma adecuada y reducir así los tratamientos erróneos con eritropoyetina. (21)

CÁNCER DE CÉRVIX:

Es una neoplasia de evolución lenta, que se detecta fácilmente, al igual que su manejo si es que se llega a detectar en sus primeras etapas. El cuello uterino está conformado por un epitelio escamoso estratificado denominado exocérvix que es el lugar en el cual se va desarrollar el carcinoma de células escamosas, también presenta un epitelio columnar secretor mucinoso denominado endocérvix que es donde se desarrollan los adenocarcinomas. (22)

Epidemiología:

El cáncer de cérvix (CC) es uno de los problemas más importantes de la salud pública a nivel mundial. En el 2018, se presentaron alrededor de 570 000 casos (6,6% de todos los cánceres en el sexo femenino) y un total de 311 000 muertes, siendo así para las mujeres la cuarta neoplasia diagnosticada en frecuencia y el cuarto lugar en mortalidad. Aproximadamente, el 90% de las muertes por CC sucedieron en países de bajos y medianos ingresos. (22)

Existe una marcada disparidad en la incidencia si comparamos los países en donde se dispone de una adecuada asistencia ginecológica sistemática con cribado mediante citología exfoliativa y los países de África, el Caribe y Latinoamérica, en los que el CC es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres.(23)

En el Perú para el año 2018, se llegó a diagnosticar 4103 nuevos casos de CC, presentando una tasa anual de incidencia ajustada por edad de 23,2 por cada 100 000 mujeres, siendo el segundo lugar de cáncer en mujeres solo viéndose superado por el cáncer de mama. El CC en el Perú tiene una alta mortalidad, calculándose 1836 muertes en el año 2018 (tasa de mortalidad anual ajustada por edad de 10,2 por cada 100 000 mujeres), siendo la tercera causa de muerte por cáncer en el Perú y ocupando el primer lugar de mortalidad por cáncer en mujeres de 15 a 44 años. ⁽²⁸⁾ Hay un predominio de la

mortalidad por CC en los departamentos de la selva, siendo las regiones que presentan las tasas más altas de mortalidad: Loreto (18.0), Huánuco (12.8) y Ucayali (10.3). (29)

Factores de riesgo:

Para que se desarrolle el CC y sus precursores intraepiteliales sus factores de riesgo siguen un patrón típico de las enfermedades que se transmiten por vía sexual que incluyen el primer coito en una edad temprana, múltiples parejas sexuales y antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual. (30) En contraste, el riesgo para desarrollar CC resulta bajo en aquellas mujeres nulíparas o virginales. Entre las mujeres con una sola pareja sexual de por vida, la conducta sexual de alto riesgo pasada y actual por parte de la pareja masculina tiene un papel sustancial en el desarrollo del CC. (31) Estos hallazgos epidemiológicos, combinados con los resultados de estudios genómicos, son suficientes para identificar que la infección por el Virus del papiloma humano (VPH) adquirida sexualmente como el principal agente etiológico en el desarrollo de más del 95% de los cánceres de cuello uterino. (24)

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que existen diversos factores de riesgo que interactúan con el VPH en la etiología de las lesiones premalignas y del CC:

Tabaco:

Se ha comprobado que a nivel del moco cervical se observa una elevada concentración de nicotina e hidrocarburo los cuales podrían ejercer una acción mutagénica. Sin embargo, su principal efecto consistiría en la disminución de las células presentadoras de antígeno o de Langerhans, por lo tanto, ocasionaría una interferencia en la respuesta inmunológica frente al VPH, favoreciendo así la persistencia viral.

Anticonceptivos hormonales orales:

La toma durante un período que supere los 5 años incrementa el riesgo de producirse lesiones premalignas y CC. El riesgo aumenta a medida que su uso aumenta y disminuye paulatinamente tras la suspensión. El mecanismo no es del todo conocido, pero al parecer las hormonas potenciarían la expresión de determinados genes del VPH. (25)

Infecciones del cuello uterino:

La cervicitis, especialmente si es ocasionada por *Chlamydia trachomatis*, el virus del herpes simple, gonococo o *Trichomonas vaginalis*, incrementan el riesgo de sufrir una infección por VPH y, por consecuencia, aumentan así el riesgo de CC. (26)

Inmunosupresión:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) al igual que la inmunosupresión farmacológica van a incrementar el riesgo de CC. Esta condición predispone a una mayor susceptibilidad a la infección por VPH y a un mayor riesgo de la persistencia viral, lo que se ve traducido en un mayor riesgo de lesiones premalignas y CC. (27)

Paridad:

La paridad alta favorece que la zona de transformación se sitúe en el ectocérvix durante un tiempo mayor, lo que va a facilitar la exposición al VPH. También se ha sugerido que debido a determinados factores hormonales asociados al embarazo podrían incrementar la replicación del VPH. (28)

INFECCIÓN POR VPH EN LA GÉNESIS DE LAS LESIONES PREMALIGNAS Y DEL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO:

Los VPH son virus epiteliotropos que van a infectar a las células basales del epitelio y aprovecharán su capacidad de proliferación para poder replicarse. Numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y de biología molecular confirmaron, a mediados de los años noventa, la importancia que tiene esta infección en la génesis tanto de lesiones premalignas como del CC. Por lo tanto, el VPH es la causa etiológica necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de esta neoplasia. (24)

Actualmente se conocen más de 150 tipos diferentes de VPH, que se agrupan en cinco géneros. La mayoría de estos colonizan la piel o las mucosas, la infección suele ser asintomática en individuos inmunocompetentes. La α y β papilomavirus agrupan a la mayoría de los VPH que producen las lesiones del tracto genital inferior. Son 35 tipos que afectan la mucosa del tracto anogenital, y según el tipo de lesiones y su potencial oncogénico, se agrupan en VPH de bajo o alto riesgo oncogénico. (29)

Los VPH de bajo riesgo (VPH-BR) producen condilomas acuminados y lesiones escamosas de bajo grado; en muy raras ocasiones, se identifican en los carcinomas invasores y en las lesiones de alto grado. Los VPH 6 y 11 son el serotipo más representativos de este grupo, ya que son los responsables de ocasionar aproximadamente el 90% de todos los condilomas genitales. (30) (31)

Los VPH de alto riesgo (VPH-AR) se asocian a los cánceres invasores del tracto genital inferior y a las lesiones de alto grado. Los tipos más representativos son el 16 y 18, ya que solo estos dos virus provocan aproximadamente el 70% de los CC de todo el mundo. El VPH 18 se asocia, con más frecuencia, con los adenocarcinomas que con los carcinomas escamosos. (30)

El VPH infecta el epitelio escamoso al penetrar las células nucleadas de la membrana basal, generalmente en la unión escamocilíndrica, que es el área donde es más susceptible. En las lesiones de bajo grado, el virus permanece en forma episómica y el genoma viral no se llega a integrar con el ADN de las células huésped. El VPH aprovecha la división de las células basales y su diferenciación epitelial para poder replicarse. En el estrato superficial del epitelio, los genes virales de expresión tardía sintetizan la cápside proteica, y se forman una cantidad numerosa de viriones que se llegan a acumular en el citoplasma celular, confiriendo el típico aspecto citológico, que se denomina coilocitosis. En las lesiones de alto grado y en los cánceres invasores, el ADN vírico llega a integrarse en el genoma de las células epiteliales del huésped. Esta integración permite la expresión de los genes transformantes E5, E6 y E7, que van a estimular la proliferación celular y son los responsables finales de la acción oncogénica del VPH. (32)

LESIONES PRECURSORAS:

Las lesiones precursoras del CC son asintomáticas en su mayoría y presentan un periodo largo de latencia, por lo que su diagnóstico precoz de este tipo de lesiones, mediante programas de screening, ayuda a disminuir la incidencia del CC y ha permitido un diagnóstico en etapas más precoces. El diagnóstico de este tipo de lesiones es microscópico, mediante estudio citológico y/o histológico.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA:

- CIN 1:

Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1, el epitelio normal se ve sustituido por células atípicas que se sitúan a nivel del tercio inferior del epitelio.

- CIN 2:

Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2, se afecta el tercio inferior y medio del epitelio.

- CIN 3:

Neoplasia intraepitelial cervical de grado 3, afecta la totalidad del grosor del epitelio. La desorganización es muy marcada y se llega a observar figuras mitóticas en las capas altas. También se denomina carcinoma escamoso in situ (CIS).

- AIS:

Adenocarcinoma in situ, es la alteración a nivel celular que va afectar al epitelio glandular con una atipia citológica notable.

- Carcinoma invasor:

Lesión micro o macroscópica con afectación a nivel estromal.

CLASIFICACIÓN CITOLÓGICA:

- L-SIL:

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, se caracteriza por un aumento del tamaño del núcleo en las células intermedias, con aumento de la relación núcleo-citoplasma. El núcleo es hiper cromático y con membrana irregular. Los nucléolos están ausentes o son pequeños. Incluye cambios sugestivos de CIN 1, cambios condilomatosos y coilocíticos resultado de la infección por el VPH.

- H-SIL:

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado, el agrandamiento del núcleo afecta a células de capas bajas. Incluye cambios sugestivos de CIN 2, CIN 3 y CIS. Alto riesgo de desarrollar un carcinoma invasor si no se trata.

- ASC-US:

Atipia de células escamosas de significado incierto. Consiste en el agrandamiento del núcleo de la célula escamosa.

- ASC-H:

Atipia de células escamosas, sin poder descartar lesión de alto grado.

- AGC:

Atipia de células glandulares, sugiere lesión de células glandulares, endocervicales o endometriales.

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA:

Aspecto macroscópico:

En sus primeras fases, el CC no tiene características macroscópicas específicas que nos permitan un diagnóstico a la simple inspección. Durante esta fase, solo se puede llegar al diagnóstico mediante la citología exfoliativa, la colposcopia y la biopsia.

El CC, en su forma precoz, puede presentarse macroscópicamente como una eritroplasia, que suele estar situada próxima al orificio cervical externo. La superficie de esta zona puede estar elevada y, por su gran vascularización, sangrar al roce.

Habitualmente, el CC tiene como inicio el círculo escamoso-cilíndrico, que se sitúa en las proximidades del orificio cervical externo, el CC en menor frecuencia también puede iniciar en el conducto endocervical, en estos casos suele llegar a pasar inadvertido.

En fases avanzadas, el tumor puede presentar un aspecto muy característico y adoptar dos formas de crecimiento: “variedad exofítica y variedad endofítica” (33)

- La modalidad exofítica abarca aproximadamente el 63% siendo la más frecuente, crecen hacia la superficie y adoptan un aspecto vegetante, con apariencia de coliflor. Las masas son friables, suelen producir sangrado y se necrosan con mucha frecuencia.
- La modalidad endofítica abarcan el 36%, crecen en profundidad, llegando a formar zonas induradas o nódulos, que suelen llegar a ulcerarse. (33)

Aspecto microscópico:

Existen dos tipos histológicos de carcinomas cervicales derivados de las dos variedades de epitelio que revisten el cérvix: a) carcinoma de células escamosas, que deriva del epitelio escamoso, el cual reviste el ectocérvix, y b) adenocarcinoma, derivado del epitelio cilíndrico, el cual reviste el endocérvix.

El carcinoma escamoso es la forma histológica más frecuente de neoplasia maligna del cuello uterino, alcanzando alrededor del 80% en muchos estudios estadísticos.

El adenocarcinoma ocupa el segundo lugar en frecuencia, representando alrededor de un 10-12% en algunas series clásicas, aunque datos más recientes alertan su incremento, situándose por encima del 25% de todos los casos.

El carcinoma adenoescamoso aparece en el 2,9% de los casos, el resto de las variedades histológicas son muy poco frecuentes. (33) (34)

Carcinoma de células escamosas:

Es el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos, su diagnóstico es habitualmente sencillo debido a la característica disposición del epitelio escamoso. Del epitelio superficial salen proliferaciones que van a penetrar en modo de cordones a la profundidad del tejido conjuntivo. Alejados de la superficie se observan cordones y nidos de células carcinomatosas. En el estroma hay una reacción inflamatoria formada por linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y células plasmáticas. En la profundidad se pueden encontrar acúmulos de células neoplásicas en el estroma o al interior de estructuras linfáticas, vasculares o sanguíneas. Lo más característico es la ausencia de estratificación normal del epitelio, con un gran aumento del número de células

neoplásicas. Las células se caracterizan por tener una forma poligonal, unos bordes bien definidos y un citoplasma eosinófilo y amplio. La cromatina es granulosa y tosca y se puede observar actividad mitótica. Principalmente, existen dos tipos de carcinoma escamoso:

Carcinoma queratinizante presenta nidos de células escamosas grandes con un citoplasma amplio. Se observan zonas de queratinización (perlas córneas), la presencia de una sola perla córnea basta para establecer el diagnóstico de carcinoma queratinizante.

Carcinoma no queratinizante a diferencia del anterior carece de perlas córneas, suele mostrar células disqueratóticas aisladas.

Se han descrito otras variantes, entre las que destacan el carcinoma condilomatoso, el carcinoma verrucoso y el carcinoma transicional o papilar. (35)

Adenocarcinoma:

Es el segundo tipo histológico más frecuente, representando aproximadamente del 15-20% de los tumores de CC y tiene un peor pronóstico que el del carcinoma escamoso, aunque no hay diferencias en el tratamiento.

La característica de este tipo de tumores es la diferenciación histológica glandular. Su diagnóstico suele ser más tardío, ya que las lesiones suelen aparecer en el canal endocervical a partir de pequeños focos de adenocarcinoma insitu.

En función del patrón morfológico predominante existen distintos tipos histológicos:

- Adenocarcinoma usual-type, es el subtipo más frecuente, representando aproximadamente el 80-90%. En el pasado esta variante hacía referencia al adenocarcinoma mucinoso, pero no todas las células contenían mucina o la presentaban en una proporción escasa. El tumor está compuesto por glándulas de tamaños distintos y papilas, con células columnares de citoplasma eosinófilo con intensa actividad mitótica y cuerpos apoptóticos. Se asocia con adenocarcinoma in situ, siendo el precursor de este tipo de adenocarcinoma. Este tipo de neoplasias se encuentran estrechamente asociados a VPH de alto riesgo.

- Adenocarcinoma mucinoso presenta abundante contenido de mucina en el citoplasma de la mayor parte de las células tumorales. Dentro de este grupo histológico encontramos subtipos como son el adenocarcinoma de tipo gástrico: Tumores de mal pronóstico, que no están asociados al VPH y se componen por glándulas con un fenotipo pilórico. El adenocarcinoma de tipo intestinal: conformado por epitelio mucinoso con características digestivas. El adenocarcinoma de células en anillo de sello y formas mixtas.

- Adenocarcinoma villoglandular caracterizado por presentar un patrón villoglandular muy similar al adenoma de colon. Afecta en su mayoría a mujeres jóvenes, está asociado al uso de anticonceptivos orales.

- Adenocarcinoma endometriode representa aproximadamente el 5-7%, su imagen morfológica es muy similar a los tumores originados en el endometrio.

- Adenocarcinoma de células claras es poco frecuente, constituyendo el 2-4 % de los adenocarcinomas, y junto con los mesonefricos y serosos no se encuentran asociados a la infección por VPH. (35)

Manifestaciones clínicas:

El CC cuando se encuentra en su fase preinvasora y mínimamente invasiva generalmente suelen detectarse mediante exámenes citológicos de rutina, debido a que en su mayoría cursan de forma asintomática. La mayoría de las pacientes que se encuentran en una fase avanzada presentan algún tipo de sangrado vaginal anormal que puede estar asociado con una secreción clara o maloliente.

La tríada de dolor ciático, edema de la pierna e hidronefrosis casi siempre se asocia con la extensión de la enfermedad a la pared lateral pélvica. Los síntomas de la vejiga y el recto también sugieren una enfermedad pélvica localmente avanzada y la necesidad de una evaluación específica de los tractos urinario y gastrointestinal. (46)

Diagnostico:

Se hace basándose en la evaluación de la biopsia del cuello uterino, donde se extrae parte del tejido del cérvix anormal para que luego sea analizado en un laboratorio.

La prueba para detectar el CC es la prueba de Papanicolaou, esta detecta modificaciones anormales en la celularidad del cuello uterino, permitiendo así tratamiento oportuno de la enfermedad, evitando que la celularidad anormal avance en cáncer.

Examen físico:

Debe realizarse un examen pélvico en toda mujer que presente síntomas sugestivos de CC, la visualización del cuello del útero después de la especuloscopia puede aparentar un tejido normal o una lesión notoria en el cérvix; grandes tumoraciones pueden aparecer para sustituir totalmente el cuello uterino.

Los tumores endófitos pueden manifestarse como un cuello uterino indurado y agrandado con una lisa superficie. Alrededor del 50% de todos los adenocarcinomas del cuello uterino son exofíticos, difusamente agrandados o suelen ulcerarse, aproximadamente el 15% no tiene alguna lesión. (36)

Citología cervical o Papanicolao (PAP):

Es un examen que se usa para detectar CC, en el que se raspa con un cepillo o espátula la zona de transformación, la muestra obtenida se colocara en una lámina y luego de fijarla se procederá a realizar una coloración especial para poder examinar las células en un microscopio. Se tiene que explicar a las pacientes que 24 horas antes al examen no tenga duchas vaginales, no tenga relaciones sexuales y no use cremas vaginales.

La sensibilidad del PAP se estima en alrededor del 50%. En el Perú la lectura de las muestras requiere de un personal entrenado, esto toma tiempo, y las pacientes suelen no recoger sus resultados perdiendo oportunidades valiosas de tratar el CC de manera precoz. (36)

Biopsia cervical y la colposcopia:

La biopsia se puede realizar en la primera evaluación, esto depende del nivel que se tenga de sospecha de malignidad y el acceso que tengan las pacientes a la atención

médica. El enfoque difiere de la biopsia cervical, a cuenta de los hallazgos de presentación del paciente en el examen pélvico:

- Las pacientes que presenten una lesión notoria, el diagnóstico de cáncer sospechoso se confirmara haciendo una biopsia de la lesión. La biopsia debe ser tomada de preferencia en el área de la lesión que parece más sospechosa se trata evitar las áreas que se encuentren con necrosis, ya que estas no son diagnósticas en la mayoría de los casos.
- Las pacientes con síntomas y que no presenten una lesión notoria y las que sólo cuenten con citología cervical anormal deben realizarse una colposcopia con biopsia dirigida.

Si se llega al diagnóstico de CC, se evaluará el tamaño del tumor y el grado de extensión de la propagación del cáncer. (28)

Estadios:

El sistema actual de estadificación clínica del CC de la FIGO se actualizó en el año 2009 y nuevamente en el 2018. Los únicos cambios realizados con respecto a la clasificación anterior de 1994 fueron la eliminación del estadio 0 (enfermedad preinvasiva) y la subdivisión del estadio IIA en IIA1 (tumor ≤ 4 cm de tamaño) y IIA2 (tumor > 4 cm de tamaño). La subdivisión del estadio IIA se asemeja a la de la enfermedad en estadio IB y esto refleja una apreciación del impacto pronóstico que tiene el tamaño del tumor. La versión del año 2018 estratifica el estadio IB1 (<2 cm), IB2 (2-4 cm), IB3 (> 4 cm) y crea un nuevo estadio para la afectación a nivel ganglionar IIC1 (pélvica) y IIC2 (paraaórtica). (37)

Los tumores de cérvix uterino se clasifican en tres grandes grupos desde el punto de vista del plan de tratamiento

- Tumores con un estadio precoz, en donde se encuentran los estadios FIGO IA1, IA2, IB1 y IIA1, en principio son subsidiarios de tratamiento quirúrgico.
- Tumores con un estadio localmente avanzado, en donde se encuentran los estadios FIGO IB2 y IIA2 hasta IVA, son subsidiarios de tratamiento radioquimioterápico.
- Tumores con un estadio metastásico o IVB, cuyo tratamiento es la quimioterapia pero donde caben otras recomendaciones de tratamiento multimodal basadas esencialmente en la ubicación o situación de “oligometástasis” de la enfermedad.

Estadio I	El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino (debe descartarse la extensión al cuerpo).
Estadio IA	Cáncer invasivo identificado solo microscópicamente. Todas las lesiones macroscópicas, incluso con invasión superficial, son cánceres en estadio IB.

	La invasión se limita a la invasión estromal medida con una profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm. (La profundidad de la invasión no debe superar los 5 mm tomados de la base del epitelio, ya sea superficial o glandular, de donde se origina. La afectación del espacio vascular, ya sea venoso o linfático, no debe alterar la estadificación).
Estadio IA1	Invasión medida del estroma no mayor de 3 mm de profundidad (y no más ancho de 7 mm; eliminado en el sistema 2018).
Estadio IA2	Invasión medida del estroma mayor de 3 mm y no mayor de 5 mm de profundidad (y no más ancho de 7 mm; eliminado en el sistema 2018).
Estadio IB	Lesiones clínicas confinadas al cuello uterino o lesiones preclínicas mayores de 1A.
Estadio IB1	Lesiones clínicas no mayores de 4 cm de tamaño (2018: ≥ 5 mm de profundidad de invasión del estroma y < 2 cm en su mayor dimensión).
Estadio IB2	Lesiones clínicas mayores de (sistema 2018: o iguales a 2 cm e inferiores a) 4 cm de tamaño.
Estadio IB3 (2018)	Lesión clínica ≥ 4 cm en su mayor dimensión.
Estadio II	El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino pero no se ha extendido a la pared pélvica; el carcinoma afecta la vagina pero no hasta el tercio inferior.
Estadio IIA	Sin afectación parametrial evidente.
Estadio IIA1	Lesiones clínicas de tamaño no superior a 4 cm.
Estadio IIA2	Lesiones clínicas mayores de 4 cm de tamaño.
Estadio IIB	Afectación parametrial evidente.

Estadio III	El carcinoma se ha extendido a la pared pélvica; en el tacto rectal no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica; el tumor afecta el tercio inferior de la vagina; Deben incluirse todos los casos con hidronefrosis o insuficiencia renal, a menos que se sepa que se deben a otra causa.
	Sin extensión a la pared pélvica, pero afectación del tercio inferior de la vagina.
Estadio IIIA	Extensión sobre el tercio inferior de la vagina.
Estadio IIIB	Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis o riñón averiado.
Estadio IIIC1 (2018)	Solo metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos
Estadio IIIC2 (2018)	Metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos
Estadio IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado clínicamente a la mucosa de la vejiga o el recto.
Etapa IVA	Propagación del crecimiento a órganos adyacentes.
Estadio IVB	Propagación a órganos distantes.

Fuente: Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, et al. Estadificación FIGO revisada para el carcinoma de cuello uterino. *Int J Gynecol Obst.* 2019; 145: 129-135. (37)

Tratamiento:

El tratamiento del CC ha sido bien establecido en la actualidad. La cirugía ofrece curabilidad a cierto grupo selecto de pacientes, las pacientes que se encuentra en estadios de IA hasta IB1 que quieran preservar su fertilidad, tienen la opción de realizarse conización o traquelectomía, siempre y cuando se obtengan márgenes negativos y no presenten factores de alto riesgo, que requieran adyuvancia.

El mismo grupo de pacientes y en casos puntuales de estadio IB2, se pueden realizar cirugías más amplias como: la histerectomía simple, que consiste en extraer el cérvix y

el útero, conservando los parametrios; la histerectomía radical que remueve todo el útero, el cérvix, un tercio o un cuarto de la vagina y los parametrios hasta la pared pélvica, o la histerectomía radical modificada, que extrae el útero, cérvix, de 1 a 2 cm de vagina y los parametrios parcialmente. (37) (38)

En las pacientes con una enfermedad inicial y que presenten un alto riesgo de recurrencia la adición de radioterapia pélvica tiene una influencia muy importante en la sobrevida libre de enfermedad y en el control local de la misma.

Para los estadios localmente avanzados el tratamiento de quimioradioterapia concurrente (basada en platinos con dosis radiosensibilizante y radioterapia a nivel pélvico seguida de braquiterapia) sigue siendo el manejo estándar. (39)

Cuando la enfermedad ya presenta metástasis, no hay un protocolo de tratamiento establecido, esto se debe a la muy baja prevalencia de la enfermedad en países industrializados, los estudios realizados no han llegado a contar con un número considerable de pacientes que ayuden a establecer un manejo protocolizado y muchos de ellos son remitidos a manejo paliativo.(39)

En cuanto a los efectos adversos los principales de manifestación aguda relacionados al tratamiento oncológico de radioterapia y quimioterapia son la mielosupresión, cistitis, daño renal, dermatitis, proctitis, enteritis y vulvovaginitis, que pueden resolverse al pasar algunas semanas de concluir el tratamiento, a diferencia de los efectos tardíos como son los síndromes mieloproliferativos, neuropatía, fibrosis, estenosis vaginal, fístulas vesicovaginales y rectovaginales, y proctocolitis actínica que pueden requerir manejo quirúrgico y alteran de forma importante la calidad de vida de las pacientes. (39)

2.3 Hipótesis de investigación

HIPÓTESIS GENERAL

- Hi: La anemia esta relacionada como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019.
- Ho: La anemia no está relacionada como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- La anemia está asociada a la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- El grado de anemia está asociado a la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- El estadiaje clínico está asociado a la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- El INL está asociado a la supervivencia en el cáncer de cérvix.
- El RDW está asociado a la supervivencia en el cáncer de cérvix.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño de estudio

Estudio observacional, analítico, de cohorte, retrospectivo

- **Observacional:** debido a que no existe intervención por parte de los investigadores respecto a la población estudiada.
- **Analítico:** porque se relacionó dos variables a estudiar
- **Cohorte** debido a que se estudió aquellos expuestos y no expuestos al factor causal, y según si el efecto se produjo o no en los individuos.
- **Retrospectivo:** debido a que se registró la información en el presente, pero con datos del pasado.

3.2 Población

La población considerada fue de 269 pacientes con diagnóstico de cáncer de cervix, que atendidas en el servicio de oncología del Hospital María Auxiliadora entre los años 2016-2019

3.3 Muestra

3.3.1 Tamaño y selección de muestra:

La selección de la muestra se llevó a cabo mediante muestreo no probabilístico, por conveniencia, debido a que la selección de historias clínicas se basó en que fueran accesibles y contaran con los datos necesarios para el estudio.

Asimismo, se calculó el poder de la muestra mediante el programa STATA/IC 15.0 obteniéndose un valor de 0.9663 con un HR de 3,0940, una desviación estándar de 2,55 y un R^2 de 56,4.

3.3.2 Criterios de selección de la muestra

3.3.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer de cuello uterino que hayan sido diagnosticados en el Hospital María Auxiliadora
- Pacientes con cáncer de cuello uterino que abarquen los estadios IB2, II, III, IVA y IVB. Pacientes que recibieron tratamiento y seguimiento en el Hospital María Auxiliadora

3.3.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que se encontraron en estadio IA1, IA2, IB1.
- Pacientes con cáncer de cuello uterino que fueron diagnosticados en el hospital y no recibieron tratamiento médico en el mismo hospital.
- Pacientes con historias clínicas incompletas
- Pacientes con diagnóstico de VIH positivo.

Se considera grupo expuesto a todas las pacientes que presentaron anemia y/o INL mayor igual a 2.1, RDW mayor igual a 15%, y/o edad mayor igual a 65 años.

3.4 Variables del estudio

3.4.1 Definiciones Conceptuales

Variable dependiente:

Pronóstico es el resultado probable de la evolución de una enfermedad; la probabilidad de recuperación o de que la enfermedad presente una recidiva. Para el presente estudio la evaluaremos con la supervivencia de la paciente.

Variable independiente:

Anemia se define como una disminución en la concentración de la hemoglobina. La OMS ha establecido los rangos de referencia normales dependiendo de la edad y sexo. De acuerdo a estos criterios la anemia está presente cuando la hemoglobina se encuentra por debajo de 13g/dl en los hombres o 12g/dl en las mujeres.

Se dicotomizaron las variables:

Anemia considerando su presencia o ausencia en las pacientes.

El corte para el INL que se tomo es de 2.1 y para el RDW fue del 15%., los valores utilizados en este estudio se basa en valores similares de estudios que le preceden.

3.4.2 Operacionalización de variables

Ver Anexo 9

3.5 Técnicas e instrumento de recolección de datos

El instrumento utilizado fue la Ficha de recolección de datos que contenía las variables en relación a los objetivos del estudio (ver Anexo: 10), se recopiló la información de cada historia clínica proporcionada por el Servicio de Estadística de la Institución que obedecían a los criterios de inclusión y exclusión.

3.6 Procesamiento de datos y plan de análisis

Los datos recolectados pertenecen al periodo de enero del 2016 hasta diciembre del 2019, posteriormente fueron registrados en la hoja de cálculo del programa Microsoft Office Microsoft Excel 2016 y se llevó a cabo la confrontación posterior de los datos.

Se contó con la aprobación del proyecto de investigación, así como el permiso del Médico Jefe del Hospital María Auxiliadora.

Las variables recogidas en la ficha de investigación se procesaron mediante el programa SPSS versión 25.0.

El análisis descriptivo (univariado) se calculó para las variables medidas de tendencia central, como media, mediana y moda, además se describieron a través de frecuencias y porcentajes.

Para la estimación de la supervivencia global se construyeron curvas según el método de Kaplan Meier. Se buscó establecer la relación entre las curvas de supervivencia en función a la exposición o no exposición al factor de riesgo que fue la anemia. Esto se realizó a través del cálculo e interpretación del log-rank o prueba de Mantel-cox, Para el análisis bivariado y multivariado, se determinó la relación entre las variables independientes y la supervivencia a través del Modelo de Regresión de Cox, siendo estadísticamente significativo un p valor menor de 0,05, con un intervalo de confianza (IC) del 95% y calculando el Hazard Ratio (HR) o razón de riesgos.

3.7 Aspectos éticos de la investigación

El proyecto será revisado y aprobado por el instituto de investigación en ciencias biomédicas de la facultad de medicina humana, el presente trabajo no afecta los aspectos éticos ya que no se requiere solicitar consentimiento informado, porque se usará las historias clínicas prescindiendo de identificaciones personales, por lo que se asignará un código numérico a cada paciente.

La actual investigación fue propuesta, elaborada y desarrollada durante el VII Curso Taller de Titulación por Tesis, basado en la metodología publicada. (6)

CAPÍTULO V: RESULTADOS, DISCUSION Y CONCLUSIÓN

5.1 RESULTADOS

Se revisaron 269 historias clínicas entre los años 2016 y 2020 registradas en el departamento de Oncología. Se descartaron historias clínicas con datos incompletos y estadios de cáncer de cérvix no relacionados con el estudio, quedando 86 historias para analizar en el trabajo.

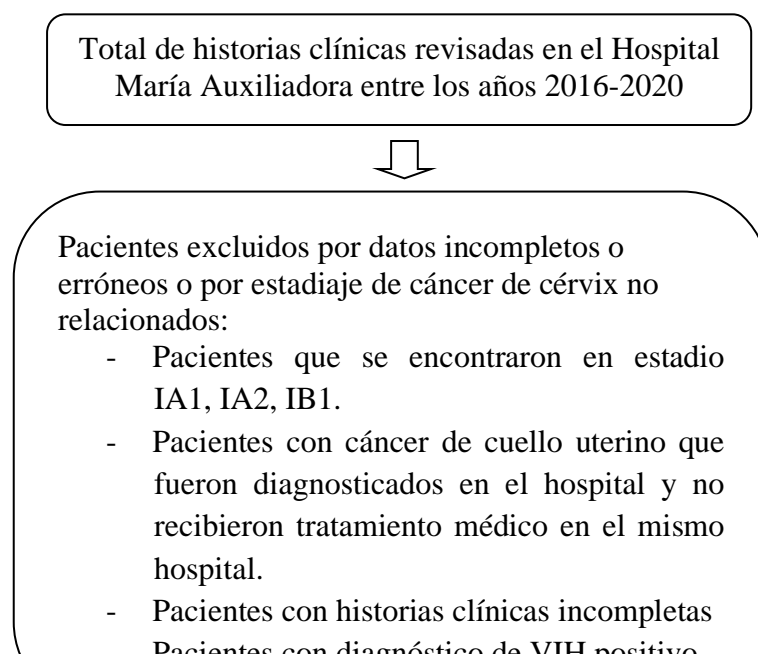


Gráfico N°1. Flujograma de selección de casos para el análisis

En la tabla N° 1 se observa el análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas incluidos en el estudio según estado de supervivencia luego de seguimiento.

Se registraron 58 pacientes con anemia que fueron mayoría, representando el 67.4% del total. La edad promedio fue de 52,40 años. Se determinó que la edad seguía una distribución normal. Con respecto al grado de anemia, se encontró que el más frecuente fue la anemia leve alcanzando un porcentaje de 27% con respecto a la moderada y severa.

En cuanto al estadio clínico, el más frecuente fue el estadio II con un porcentaje de 58% con respecto a los demás.

En el análisis de los biomarcadores inflamatorios, el Índice Neutrófilo – Linfocitario alcanzó una media de 3.05 y una mediana de 2.29. Por su parte, la Amplitud de Distribución Eritrocitaria o RDW obtuvo una media de 15,57% y una mediana de 14,0

Tabla 1. Características generales de las pacientes con cáncer de cérvix, según estado de supervivencia luego de seguimiento.

		Total		Estado			
				Fallecida		Viva	
Total de casos		86	100%	34	39,53%	52	60,53%
INL*		3,058 (1,64 - 3,428)					
	≥ 2,1	45	52,30%	23	26,70%	22	25,60%
	< 2,1	41	47,70%	11	12,80%	30	34,90%
RDW (%)*		15,57% (13,2 - 23,9)					
	≥ 15%	33	38,40%	17	19,80%	16	18,60%
	< 15%	53	61,60%	17	19,80%	36	41,90%
Hemoglobina (gr/dl)*		10,47gr/dl (8,9 - 12,5)					
Anemia	Sí	58	67,40%	25	29,10%	33	38,40%
	No	28	32,60%	9	10,50%	19	22,10%
Grado de anemia	Leve	27	46,60%	12	20,70%	15	25,90%
	Moderada	25	43,10%	10	17,20%	15	25,90%
	Severa	6	10,30%	3	5,20%	3	5,20%
Tratamiento de anemia	Sí	34	58,60%	16	27,60%	18	31,00%
	No	24	41,40%	9	15,50%	15	29,50%
Edad**		52,40. ±14,181					
	≥65 años	16	18,60%	10	11,60%	6	7,00%
	<65 años	70	81,40%	24	27,90%	46	53,50%
Anatomía Patológica	Adenocarcinoma	3	3,50%	0	0	3	3,50%
	Epidermoide	83	96,50%	34	39,50%	49	57,00%
Estadío Clínico	IVA	1	1,20%	1	1,20%	0	0%
	III	24	27,90%	11	12,80%	13	15,10%

	II	58	67,40%	23	26,70%	35	40,70%
	IB2	3	3,50%	0	0	3	3,50%
Tratamiento oncológico	RT y QT	82	95,30%	32	37,20%	50	58,10%
	QT	1	1,20%	0	0%	1	1,20%
	RT	3	3,50%	2	2,30%	1	1,20%
Complicaciones	Sí	40	46,50%	19	22,10%	21	24,40%
	No	46	53,50%	15	17,40%	31	36,00%
IMC*		26,29					
	Obesidad	13	15,10%	2	2,30%	11	12,80%
	Sobrepeso	41	47,70%	19	22,10%	22	25,60%
	Normal	32	37,20%	13	15,10%	19	22,10%
Tabaquismo	Sí	12	14,00%	4	4,70%	8	9,30%
	No	74	86,00%	30	34,90%	44	51,20%

* mediana (rango intercuartílico) **media y DS

Fuente: Hospital María Auxiliadora

Análisis de supervivencia: curvas de Kaplan–Meier y log-rank test

Luego de realizar el análisis con el método de Kaplan-Meier, se obtuvieron las curvas de supervivencia de cada variable, para luego ser analizadas con la prueba log-rank y determinar la significancia estadística.

En la tabla N° 2 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron en la población general siendo 34 (43,1%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, siendo de 73,95%, 49,04% y 16,35% respectivamente.

Tabla N°2: Supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix en el “Hospital María Auxiliadora” 2016-2019

VIVAS	FALLECIDAS	% de supervivencia		
		1 año	3 años	5 años
52 (60,46%)	34 (39,53%)	73,95%	49,04%	16,35%

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

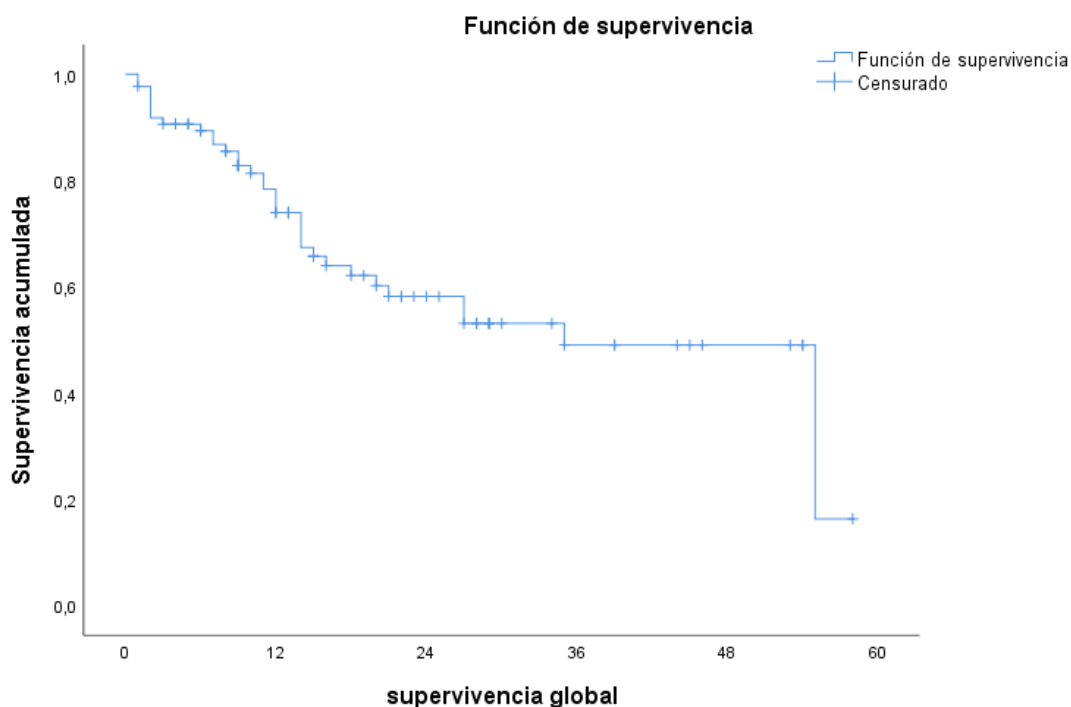


Gráfico N°2 Curva de supervivencia global en pacientes con cáncer de cervix en el “Hospital María Auxiliadora” 2016-2019

En la tabla N° 3 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según la presencia de anemia, siendo mayor en los pacientes anémicos (43,1%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, los pacientes con anemia presentaron una menor supervivencia a los 3 años (33,6%), en comparación con los pacientes sin anemia (70,1%); con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

Tabla N° 3. Estimación y análisis de supervivencia según la presencia de anemia

ANEMIA	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank P 0,016
			1 año	3 años	5 años	
Si	58	25 (43,1%)	64,8%	33,6%	33,6%	
No	28	9 (32,1%)	89,2%	70,1%	23,3%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N° 3 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes con anemia y sin anemia.

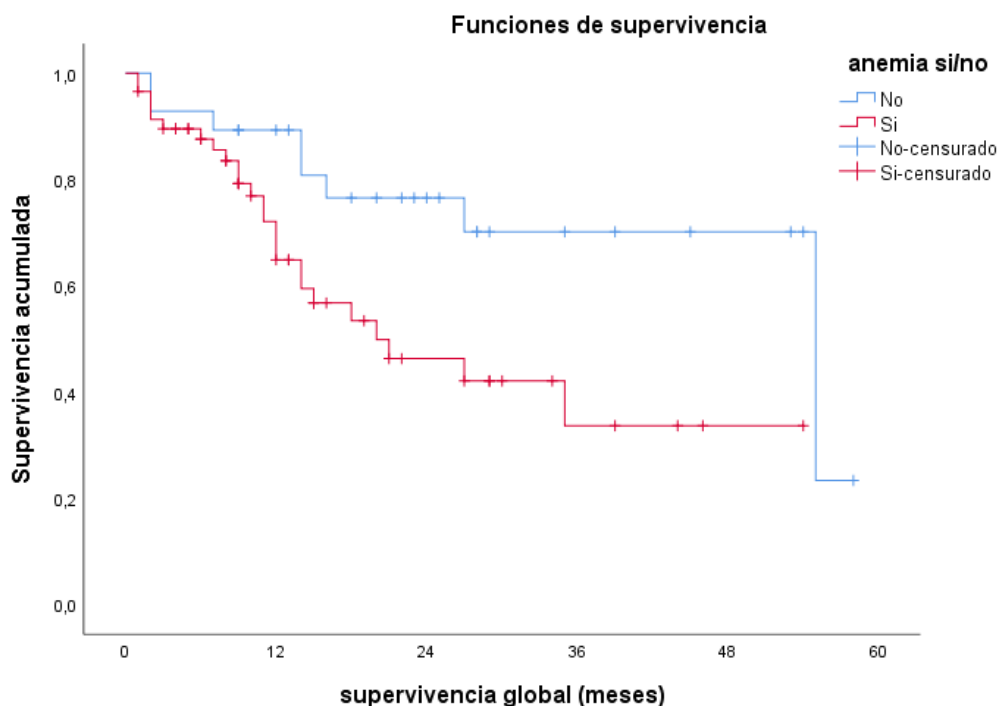


Gráfico N° 3. Curvas de supervivencia según la presencia de anemia

En la tabla N°4 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según el nivel de INL, siendo mayor en los pacientes con un $INL \geq 2,1$ (51,1%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, los pacientes con $INL \geq 2,1$ presentaron una supervivencia del 16,4% tanto a los 3 y 5 años, en comparación con aquellos con $INL < 2,1$ (70,9% a los 3 años y 23,6% a los 5 años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

Tabla N° 4. Estimación y análisis de supervivencia según el valor del INL

INL	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank p 0,000
			1 año	3 años	5 años	
$\geq 2,1$	45	23 (51,1%)	94,5%	16,4%	16,4%	
$< 2,1$	41	11 (26,8%)	53,2%	70,9%	23,6%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N°4 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes con $INL \geq 2,1$ y $< 2,1$.

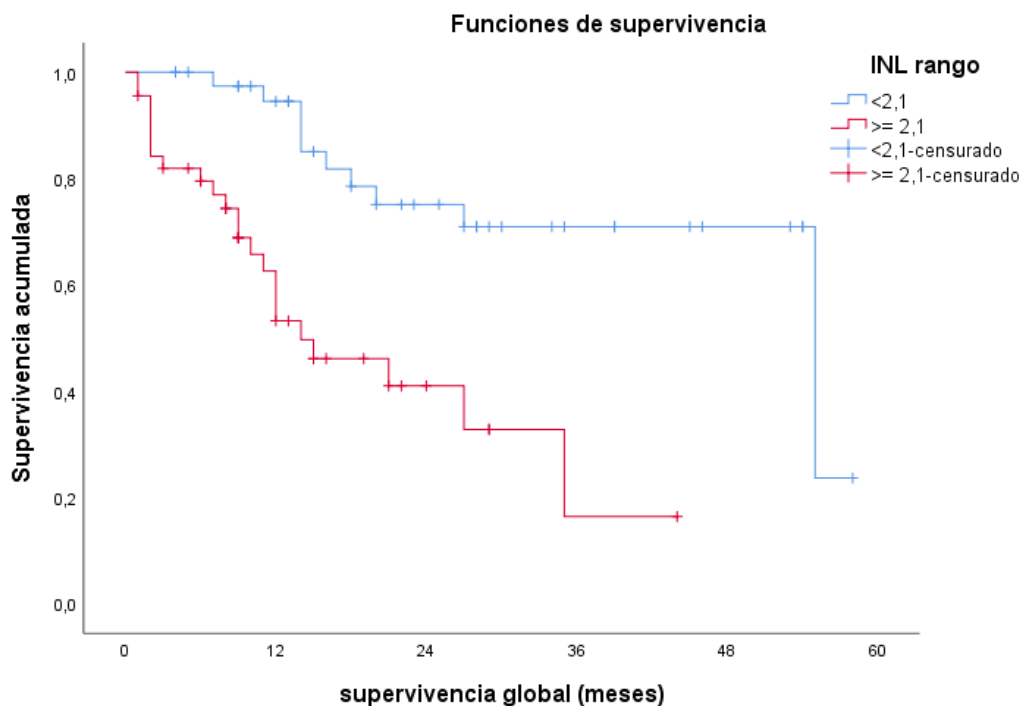


Gráfico N° 4. Curvas de supervivencia según el valor de INL

En la tabla N° 5 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según el nivel de RDW, siendo mayor en los pacientes con un RDW ≥ 15 (51,5%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, los pacientes con RDW $\geq 15\%$ presentaron una supervivencia del 19,5% a los 3 años, y del 19,5% a los 5 años, en comparación con aquellos con RDW $< 15\%$ (61,6% a los 3 años y 20,5% a los 5 años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

Tabla N° 5. Estimación y análisis de supervivencia según el valor del RDW

RDW	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank p 0,020
			1 año	3 años	5 años	
$\geq 15\%$	33	17 (51,5%)	62,1%	19,5%	19,5%	
$< 15\%$	53	17 (32,0%)	81,3%	61,6%	20,5%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N°5 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes con RDW $\geq 15\%$ y $< 15\%$.

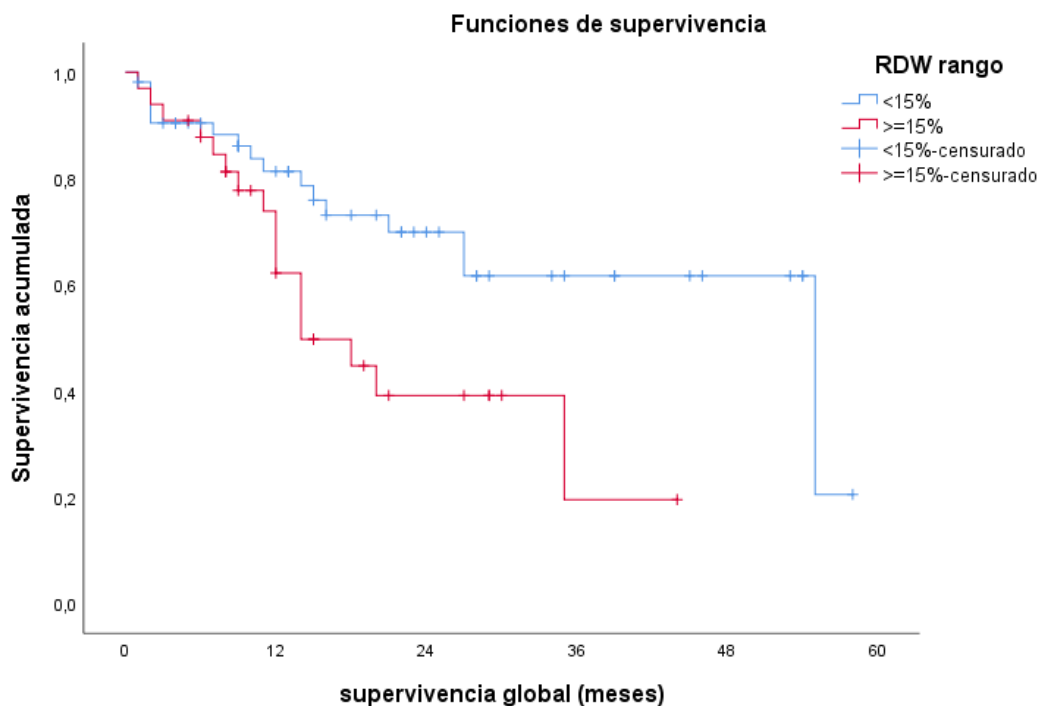


Gráfico N°5. Curvas de supervivencia según el valor de RDW

En la tabla N° 6 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según el grado de anemia, siendo mayor en los pacientes con anemia severa (50%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, los pacientes con anemia leve presentaron una supervivencia del 39,4% a los 5 años, en comparación con aquellos con anemia moderada y severa presentando una supervivencia del 0% a los 5 años ambos, siendo esta diferencia estadísticamente no significativa ($p = 0,308$)

Tabla N° 6. Estimación y análisis de supervivencia según el grado de anemia.

Grado de Anemia	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank
			1 año	3 años	5 años	p
Leve	27	12 (44,4%)	63,0%	46%	39,4%	
Moderada	25	10 (40,0%)	73,4%	25,4%	0%	
Severa	6	3 (50,0%)	30%	0%	0%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N° 6 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes según el grado de anemia

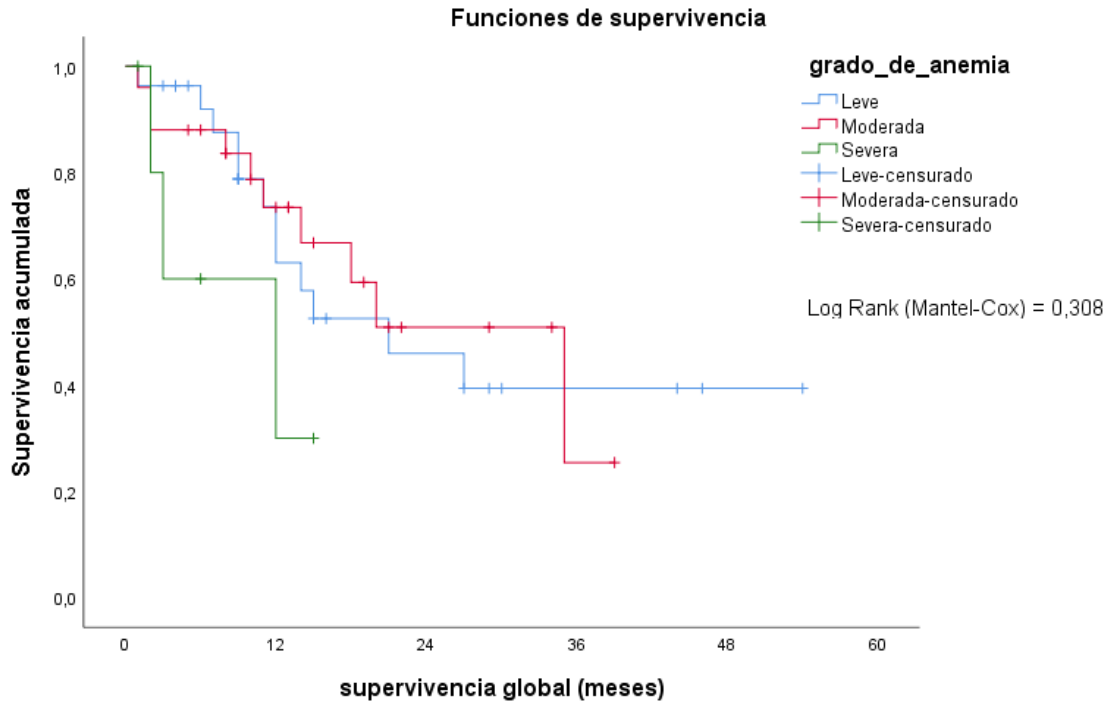


Gráfico N° 6. Curvas de supervivencia según el grado de anemia

En la tabla N° 7 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según el estadio tumoral, siendo menor en los pacientes en el estadio IB2 (0%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, los pacientes con estadio III presentaron una supervivencia del 40,3% a los 3 años, en comparación con aquellos con estadio II (55,6% a los 3 años), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0,125$)

Tabla N° 7. Estimación y análisis de supervivencia según el estadio tumoral.

Grado de Anemia	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank p
			1 año	3 años	5 años	
IB2	3	0 (0%)	100%	100%	100%	0,125
II	58	21 (36,2%)	74,3%	55,6%	18,5%	
III	24	12 (50,0%)	69,2%	40,3%	26,8%	
IV	1	1 (100%)	100%	0%	0%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N° 7 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes según el estadio tumoral.

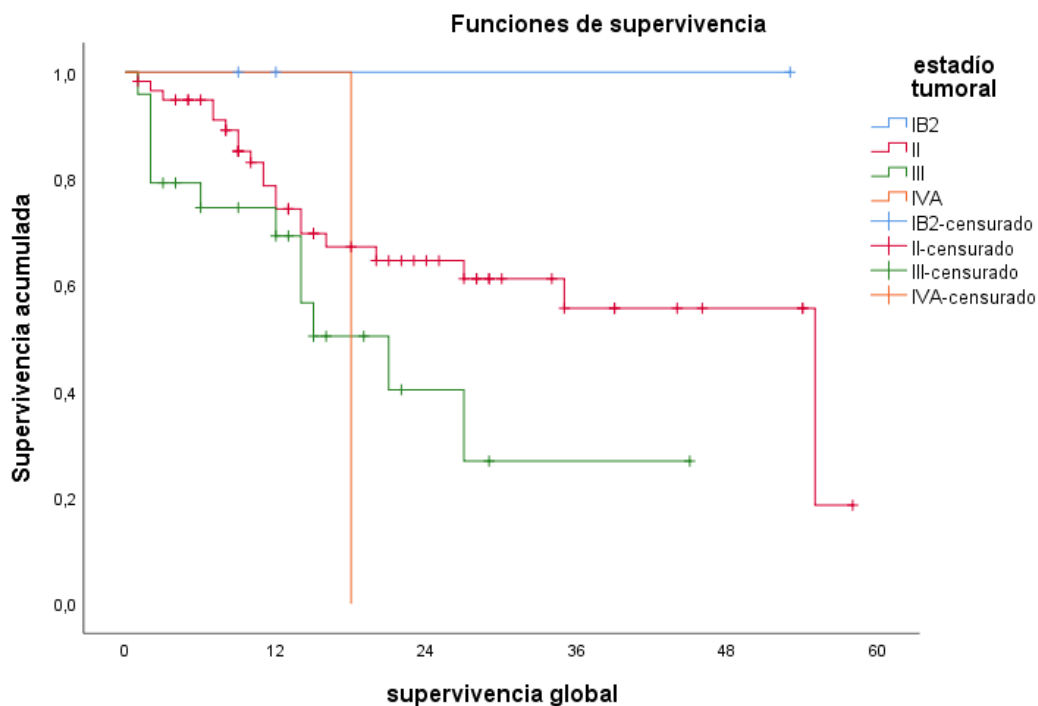


Gráfico N° 7. Curvas de supervivencia según el estadio tumoral.

En la tabla N°8 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según la edad, siendo mayor en los pacientes con una edad ≥ 65 años (62,5%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, los pacientes con una edad ≥ 65 años presentaron una supervivencia del 27,5% a los 3 años, y del 5,6% a los 5 años, en comparación con aquellos con una edad < 65 años (55,0% a los 3 años y 25,6% a los 5 años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

Tabla N° 8. Estimación y análisis de supervivencia según la edad.

EDAD	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank p
			1 año	3 años	5 años	
≥ 65 años	16	10 (62,5%)	68,8%	27,5%	27,5%	0,046
< 65 años	70	24 (34,2%)	78,6%	60,0%	55,6%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N°8 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes según la edad.

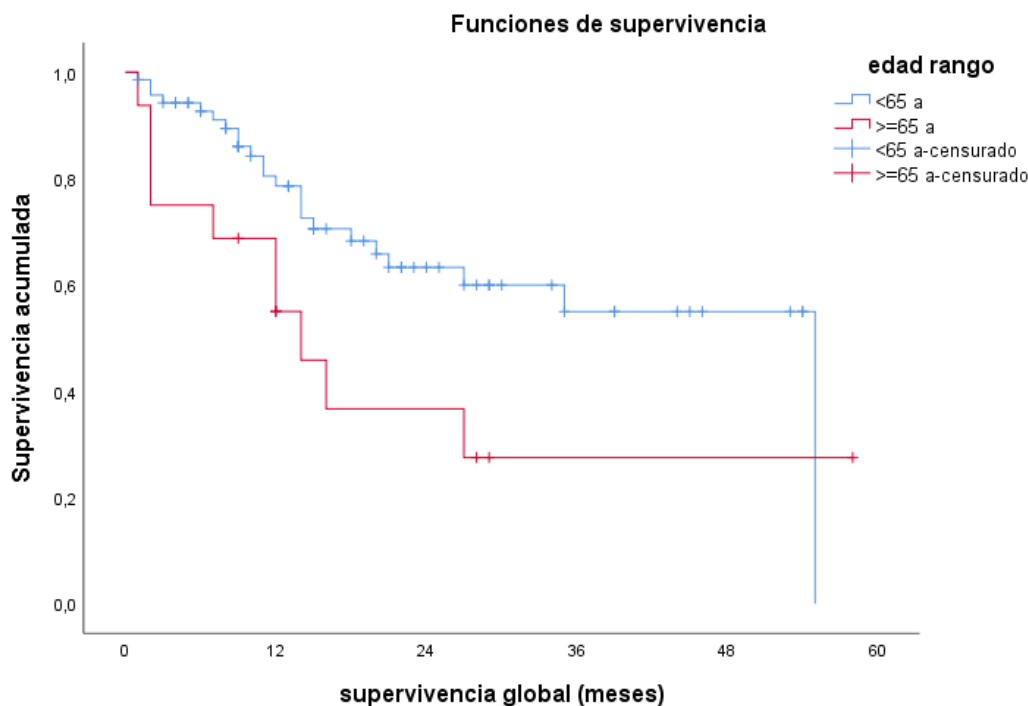


Gráfico N° 8. Curvas de supervivencia según la edad.

En la tabla N°9 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según la presencia de complicaciones siendo mayor en las pacientes que si presentaron complicaciones (47,5%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, los pacientes con complicaciones presentaron una supervivencia del 71,4% al año, y del 38,1% a los 3 años, en comparación con aquellas que no presentaron complicaciones (84% al año y 65,7% a los 3 años), siendo esta diferencia estadísticamente no significativa ($p = 0,066$)

Tabla N° 9. Estimación y análisis de supervivencia según el desarrollo de complicaciones.

Complicaciones	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank p
			1 año	3 años	5 años	
Si	40	19 (47,5%)	71,4%	38,1%	25,4%	0,066
No	46	15 (32,6%)	84%	65,7%	21,9%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N°9 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes según el desarrollo de complicaciones.

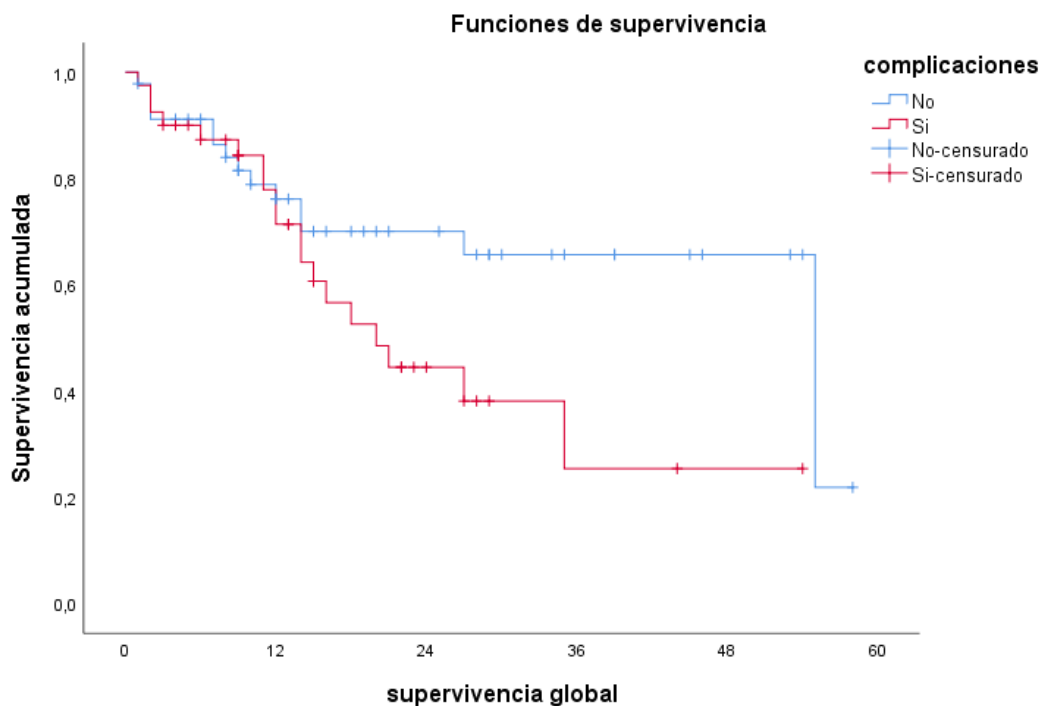


Gráfico N° 9. Curvas de supervivencia según el desarrollo de complicaciones

En la tabla N° 10 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron según si se encontraban en el grupo expuesto, siendo mayor en los pacientes expuestos (42,6%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, las pacientes del grupo expuesto presentaron una menor supervivencia a los 5 años (36,0%), en comparación con las pacientes sin exposición (79,7%); con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,013$)

Tabla N° 10. Estimación y análisis de supervivencia según el grupo expuesto

EXPUESTOS	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank
			1 año	3 años	5 años	P
Si	68	29 (42,6%)	67,3%	43,2%	36,0%	0,013
No	18	5 (27,7%)	94,4%	88,5%	79,7%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N° 10 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes según el grupo expuesto

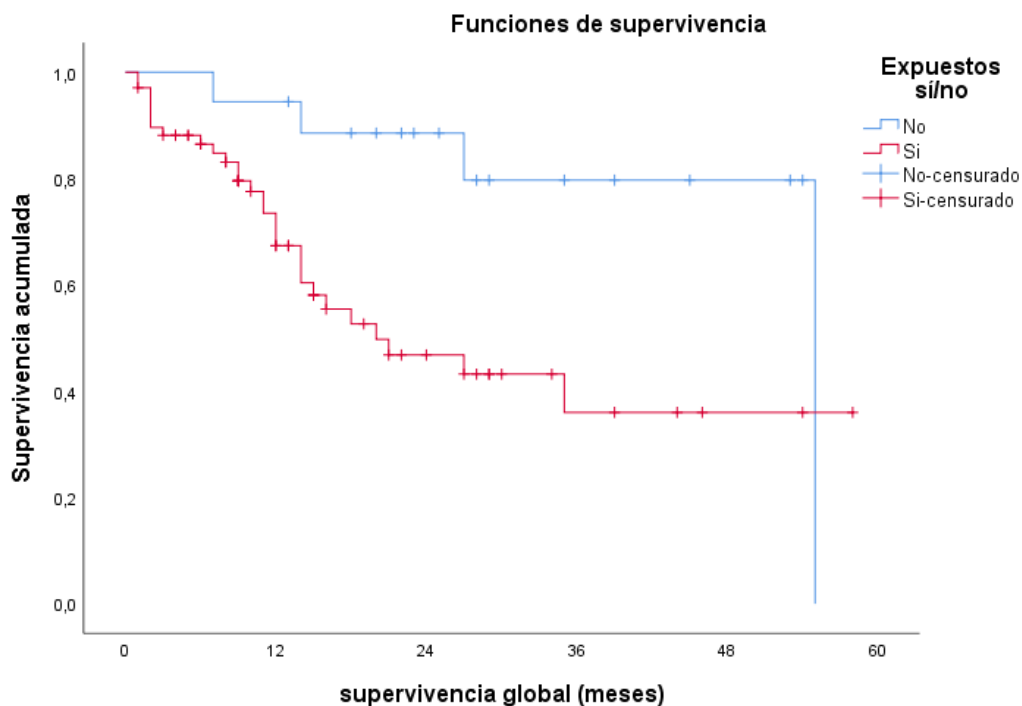


Gráfico N° 10. Curvas de supervivencia según el grupo expuesto

En la tabla N° 11 se muestran el número de eventos (muerte) que se presentaron en el grupo de las pacientes expuestas según la cantidad factores de exposición siendo mayor en las pacientes con ≥ 2 factores (52%). También se muestra la supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años, las pacientes con presencia de ≥ 2 factores presentaron una menor supervivencia a los 5 años (15,9%), en comparación con las pacientes con solo un factor de exposición (77,8%); con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,015$)

Tabla N° 11. Estimación y análisis de supervivencia según la cantidad de factores de exposición

FACTORES DE EXPOSICIÓN	TOTAL	N° Eventos (fallecidos)	% de supervivencia			Log Rank P
			1 año	3 años	5 años	
1	18	3 (16,6%)	88,9%	77,8%	77,8%	0,015
≥ 2	50	26 (52%)	60,7%	31,8%	15,9%	

Fuente: INICIB, Hospital María Auxiliadora

El gráfico N° 11 presenta las curvas de Kaplan-Meier en pacientes según la cantidad de factores de exposición

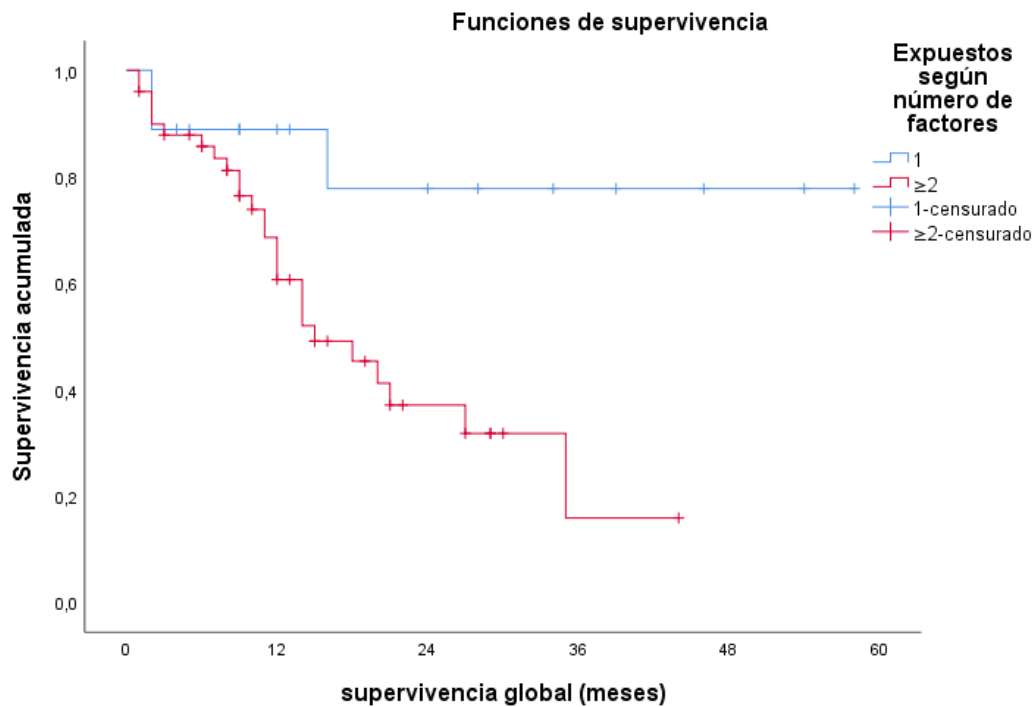


Gráfico N° 11. Curvas de supervivencia según la cantidad de factores de exposición

Regresión de Cox

Sucesivamente, se presenta un resumen de los resultados del análisis de la supervivencia, resultando el log-rank para cada variable. Las curvas de supervivencia de los pacientes con anemia y sin anemia, según la edad y según el INL y RDW fueron significativas.

Tabla N°12 Resumen del análisis con la prueba log-rank de las funciones de supervivencia de las variables de estudio

Variable	Log rank p
Anemia (sí/no)	0,016
Grado de anemia	0,308
Edad (≥ 65 años / < 65 años)	0,046
Estadio clínico	0,125
INL (≥ 2.1 / < 2.1)	0,000...
RDW ($\geq 15\%$ / $< 15\%$)	0,020
Complicaciones	0,066
Expuestos (sí/no)	0,013
Expuestos según FE	0,015

*FE: Factor de exposición

Fuente: Hospital María Auxiliadora/INICIB.

Análisis bivariado y multivariado mediante el modelo de Regresión de Cox

Las variables que obtuvieron significancia estadística en el análisis de supervivencia fueron incluidas en el modelo de Regresión de Cox, obteniéndose los valores de Hazard Ratio (HR) con su respectivo valor de p e intervalo de confianza (IC).

La anemia resultó significativa tanto en el análisis bivariado (HR: 2.68, IC: 1,152 – 6,249, p=0.022), como al ajustado con la edad (HR: 3,094; IC: 1,321-7,246; p=0,009), pero en el análisis del grado de anemia, esta no mostró significancia estadística.

La edad mayor igual a 65 años no obtuvo significancia en el análisis bivariado pero sí en el ajustado al INL (HR: 2,277, IC: 1,066 – 4,864, p=0.034). siendo la edad mayor igual a 65 años un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con INL elevado.

En cuanto a los biomarcadores inflamatorios, en el análisis bivariado se encontró que un $INL \geq 2.1$ se asociaría a menor supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix (HR: 3,446, IC: 1,577 – 7,529, p=0,002) y que un $RDW \geq 15\%$ también disminuiría la supervivencia en este grupo de pacientes (HR: 2,226, IC: 1,104 – 4,489, p=0,025).

Para el análisis multivariado se realizó un modelo que incluyó a la anemia, edad, INL y RDW, en el cual el $INL \geq 2.1$ se comportó como factor de riesgo independiente de la mortalidad, (HR: 3,604, IC: 1,280 – 10,153, p=0,015), siendo el INL la variable que mayor significancia estadística mostró al ajustarse con las demás variables.

El $RDW \geq 15\%$ fue estadísticamente significativo en el análisis bivariado pero, a diferencia del INL, no mostró significancia al ajustarse con el resto de variables.

Cabe resaltar que, variables como la presencia de complicaciones no aportaron significancia al modelo (HR: 1,911, IC: 0,939 – 3,899, p=0.074). El grado de anemia según severidad y el estadio clínico tampoco resultaron significativos en el análisis bivariado ni en el multivariado.

Tabla N°13. Análisis bivariado y multivariado asociado a supervivencia global

	HR crudo	p valor (IC 95%)	HR ajustado	p valor (IC 95%)
Anemia Sí / No	2,682	0,022 1,151-6,248	1,036	0,954 0,311 – 3,449
Edad ≥ 65 años / < 65 años	2,049	0,059 0,972-4,320	1,748	0,148 0,821 – 3,724
INL $\geq 2,1$ / $< 2,1$	3,446	0,002 1,577-7,529	3,604	0,015 1,280 – 10,153

RDW ≥15% / <15%	2,226	0,025 1,104-4,489	2,137	0,542 0,569 – 2,921
Grado de anemia				
Leve	1	0,343		
Moderada	0,921	0,847 0,397 – 2,136		
Severa	2,399	0,186 0,657 – 8,765		
Complicaciones				
Sí/No	1,911	0,074 0,939 – 3,899		

Fuente: Hospital María Auxiliadora/INICIB

5.2 DISCUSIÓN:

La evidencia demuestra que la anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes oncológicos. En el presente estudio se encontró una frecuencia del 62.44% de anemia al momento del inicio del tratamiento oncológico (radioterapia y/o quimioterapia), vinculada posiblemente a que el síntoma debut más frecuente del cáncer de cérvix es la metrorragia y a que la anemia por sangrado crónico en pacientes con neoplasias gastrointestinales, ginecológicas y urológicas es frecuente, como demuestra el estudio realizado por Paitan et al. en pacientes con diferentes tipos de cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú), donde el 46,5% presentó anemia al ingreso.(1)

El INL y RDW elevado se encontraron en el 52,3% y 38,4% de las pacientes respectivamente, siendo un hallazgo relativamente frecuente. Estos biomarcadores asociados a la inflamación sugieren en varios estudios que son un factor potencial para predecir la mortalidad, y es bien sabido que la inflamación es un sello distintivo del cáncer. (7-9)

Al analizar la variable de anemia se obtuvo que las pacientes anémicas tienen una supervivencia global menor a los 3 años (33,6%), a diferencia de las pacientes sin anemia (70,1%); siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,016$). Dichos resultados son similares a los obtenidos por Theodora et al donde se llegó a la conclusión que la anemia previa al tratamiento fue predictor independiente significativo de peor supervivencia global (8) y al estudio realizado por Kudaka et al (13) en donde la hemoglobina previo al tratamiento es un factor de riesgo independiente para la supervivencia global y que la evaluación de la anemia antes del tratamiento en las pacientes con cáncer de cérvix puede proporcionar información pronóstica valiosa.

En otro estudio realizado por Ruiz et al también en pacientes con cáncer de cérvix, la presencia de anemia mostró estar asociada independientemente a la supervivencia (HR: 2,5; IC 95%: 1,6-4,0) y tener una diferencia significativa en la mortalidad. En este mismo estudio, la supervivencia a los cinco años fue de 82% y 44% con valores de

hemoglobina mayor a 12 gr/dl y menor a 12 g/dl, respectivamente. (2) Otro estudio relacionado es el de Paitán et al (1), donde se concluye que la anemia es un factor pronóstico independiente de la supervivencia global, incrementando en 40% la probabilidad de muerte en pacientes con cáncer. No obstante, variables como el grado de anemia según severidad y el estadio clínico del cáncer no fueron estadísticamente significativas para la supervivencia global de las pacientes del estudio a diferencia de lo encontrado en trabajos como el de Arispe et al, donde la anemia severa y el estadio clínico avanzado mostraron relación estadísticamente significativa con menor supervivencia, donde la anemia severa y el estadio clínico IV mostraron 0% y 28,6 %, respectivamente. (3)

En cuanto a la asociación entre el grado de severidad de la anemia y la supervivencia, no se encontró significancia estadística para la supervivencia global, a diferencia del trabajo realizado por Arispe et al en donde su análisis de la anemia según el grado de severidad, se asoció significativamente a una menor supervivencia en los pacientes oncológicos con una anemia severa, descrita como hemoglobina menor a 7gr/dl. ($p=0,000...$) (3)

Al analizar la variable de Índice neutrofilo linfocito (INL) se obtuvo que las pacientes con un $INL \geq 2,1$ tienen una supervivencia global menor a los 3 años y a los 5 años, que las pacientes con un $INL < 2,1$ siendo esta diferencia estadísticamente significativa $p=0,000$. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio nacional realizado por Ferreñán et al (4) donde se evidenció que aquellos que tienen un $INL < 2,1$ tienen una mayor supervivencia que aquellos que tienen un $INL \geq 2,1^{(4)}$, y al trabajo internacional realizado por Mizunuma et al (9) en donde los pacientes con un INL alto tuvieron supervivencia global significativamente menor que aquellos con un INL bajo. El INL aumentado se relaciona directamente con un pronóstico de supervivencia menor, y un INL bajo antes del tratamiento podría predecir una buena respuesta al tratamiento.

En cuanto a la Amplitud de Distribución eritrocitaria (RDW) se obtuvo que las pacientes con un $RDW \geq 15\%$ tienen una supervivencia global a los 3 años y a los 5 años, menor que aquellas pacientes que presentan un $RDW < 15\%$ teniendo un valor predictivo $p= 0,020$ revelando significancia estadística. Dichos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Koma et al (7) y en el metaanálisis realizado por Wang et al (11) donde en ambos trabajos los niveles altos de RDW se asocian con una escasa supervivencia en los pacientes con cáncer, siendo el RDW es un importante predictor para la supervivencia en las pacientes con cáncer de cérvix.

Se observó que las pacientes pertenecientes al grupo expuesto presento una menor supervivencia global, viéndose que mientras más factores de exposición presenten menor es la supervivencia. Esto se debería considerar para que en aquellas pacientes con la presencia de ≥ 2 factores se le haga un adecuado seguimiento.

Al efectuar la determinación del riesgo mediante el Hazard Ratio (HR), se encontró que, tanto en el análisis bivariado y multivariado, la anemia constituiría un factor de riesgo

asociado a mayor mortalidad debido a que, al ajustarse con la edad, incrementaría tres veces el riesgo de muerte al quinto año de vida. (HR: 3,094, IC: 1,321-7,246, p=0.009), siendo la edad avanzada uno de los factores de mortalidad más importantes en muchos tipos de cáncer. Estos resultados son similares a los de Paitán et al (1) donde se encontró que la anemia incrementa 40% la probabilidad de muerte y que esto supondría que la anemia es un predictor de sobrevida. Otro estudio que así lo demuestra un estudio realizado por Valencia et al (40) en pacientes con cáncer de páncreas, donde la edad mayor a 55 años estuvo asociada a un incremento de la mortalidad (HR: 11,3)

En el modelo multivariado, se encontró que el INL es un factor de riesgo independiente de la mortalidad por todas las causas ajustado a la edad ≥ 65 años, anemia, RDW $\geq 15\%$ (y a todas las variables). Este resultado fue similar a lo encontrado por Rojas et al que estudió la asociación del INL como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica y donde el INL se comportó como un factor de riesgo independiente de la mortalidad por todas las causas, ajustado a edad, sexo, creatinina sérica, estadio de ERC, úrea, albúmina y hemoglobina (HR=2,1 [IC:1,06-4,13. (17)

Asimismo, se encontró que un RDW $\geq 15\%$ incrementaría dos veces la mortalidad (HR: 2,226; IC: 1,104-4,489; p=0,025) en el análisis bivariado. Estos resultados son similares a lo reportado en el estudio de Koma et al (7) donde un mayor RDW resultó ser un factor pronóstico significativo (p=0,040) así como en el estudio de Linhui Hu et (41) al cuyo metaanálisis demostró que el RDW puede ser un marcador pronóstico potencial en pacientes con cáncer.

Limitaciones:

El haber obtenido una base de datos de manera retrospectiva constituyó una limitación para el estudio, debido a que muchas historias clínicas no contaron con la información necesaria requerida para el trabajo lo cual llevó a descartar la posibilidad de su inclusión

Otra de las limitaciones de la investigación fue el tamaño de la muestra del estudio, lo cual impidió obtener resultados significativos en cuanto a otros factores que influyen en la sobrevida. El haber incluido una mayor cantidad de casos hubiera permitido obtener resultados más beneficiosos para el análisis, y valores más consistentes que permitan generalizarlos resultados a la población general.

Conocer la condición del paciente y la fecha de deceso también mostro ser una limitación, siendo fundamental esta información para el trabajo y al no ser encontrada en la historia clínica, se requiere agregar a la búsqueda un proceso mayor para el acceso a información de la RENIEC.

Los resultados del análisis de relación entre la anemia y la supervivencia en la presente investigación corresponden a un nivel de evidencia considerable requiriendo estudios prospectivos y multicéntricos aleatorizados para confirmar estos resultados. Sin

embargo, se podría traducir en que la corrección de la anemia influiría en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix, lo cual requiere una mayor investigación.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- La anemia es una patología frecuente en pacientes con cáncer de cérvix
- La anemia está asociada a una menor supervivencia a los 5 años en pacientes con cáncer de cérvix.
- Los grados de anemia no obtuvieron significancia en el análisis estadístico al ser asociados con la supervivencia
- El estadiaje clínico del cáncer de cérvix no obtuvo significancia estadística al ser asociado con la supervivencia.
- La presencia de anemia, la edad, un INL elevado y RDW elevado son indicadores asociados a menor supervivencia.
- La anemia, la edad mayor igual a 65 años, el INL mayor igual a 2,1 y el RDW mayor igual al 15% mostraron relación con una mayor mortalidad
- El INL mayor igual a 2.1 es un factor de riesgo independiente de la mortalidad por otras causas asociadas.

6.2 RECOMENDACIONES

- Los resultados presentados deben aplicarse para mejorar el manejo oportuno de la anemia en el paciente oncológico, así como evaluar su influencia en el pronóstico y la supervivencia
- Es importante orientar al personal de salud sobre la influencia de la anemia en pacientes oncológicos para un manejo pertinente.
- Se recomienda ampliar el estudio de la anemia en pacientes con cáncer de cérvix, por ser un factor de riesgo relacionado a menor supervivencia, así como por tener impacto en la calidad de vida y pronóstico.
- Se sugiere también estudiar más a fondo el tratamiento adecuado para la corrección oportuna de la anemia y el nivel de hemoglobina óptimo que evite presentar complicaciones.

CAPÍTULO IV:

RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Fuente de financiamiento

4.2 Recursos humanos y materiales

4.2.1 Recursos humanos

- Investigadores principales
- Asesores expertos

4.2.2 Recursos materiales

- Hojas para la recolección de datos
- Hojas de papel blancas
- Bolígrafos
- Lápices
- Equipo de computo
- Impresora

4.2 Cronograma

Actividades		Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Elaboración y aprobación del proyecto de investigación	■	■	■													
2	Revisión bibliográfica y de antecedentes				■	■											
3	Selección y preparación de técnicas de instrumentos				■	■											
4	Recolección de información						■	■									
5	Procesamientos de datos								■	■							
6	Análisis de datos								■	■							
7	Resultados logrados									■							
8	Interpretación y de discusión de resultados										■	■					
9	Elaboración del informe final												■	■	■		

Presupuesto

GASTOS	URP (S/.)	OTRA FUENTE (S/.)	SUB TOTAL (S/.)
BIENES			
Papel	S/25.00		S/25.00
Material de escritorio	S/5.00		S/5.00
Libros			
Dispositivos electrónicos		S/100.00	S/100.00
Etc.			
SERVICIOS			
Fotocopias		S/10.00	S/10.00
Movilidad		S/50.00	S/50.00
Impresión		S/30.00	S/30.00
Curso de Taller de Titulacion por Tesis	S/5000.00		S/5000.00
TOTAL (S/.)			S/5220.00

ANEXOS:

1. ACTA DE APROBACION DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **"ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019"**, que presentan los SRES ELEN BEATRIZ ALEGRE PINTO y JORGE MARTÍN ALVA CHUMPITAZ, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima 27 de octubre del 2020

2. CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

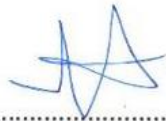
Carta compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de los estudiantes de Medicina Humana: ELEN BEATRIZ ALEGRE PINTO y JORGE MARTÍN ALVA CHUMPITAZ

Me comprometo a:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el reglamento de grados y títulos de la Facultad de Medicina Humana- URP, capítulo V sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurados de Tesis.
4. Considerar **6 meses como tiempo máximo** para concluir en su totalidad la tesis, motivando a l estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que correspondan a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de su información ante el jurado del examen profesional.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

ATENTAMENTE,



DR.

Lima, 01 de junio del 2021

3. CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°1702-2020-FMH-D

Lima, 27 de octubre de 2020

Señorita
ELEN BEATRIZ ALEGRE PINTO
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **“ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019”**, con la *propuesta de dos autores* para el proyecto de tesis y en el contexto del VII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 15 de octubre de 2020.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,



Atentamente,

M^{te} Hilda Gárate Chico.
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

“Formamos seres humanos para una cultura de Paz”

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco | Central: 708-0000
Apartado postal 1801, Lima 33 - Perú | Anexo: 6010
Email: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina | Telefax: 708-0108



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

Facultad de Medicina Humana Manuel Huamán Guerrero

Oficio N° 1703-2020-FMH-D

Lima, 27 de octubre de 2020

Señor
JORGE MARTÍN ALVA CHUMPITAZ
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019", con la propuesta de dos autores para el proyecto de tesis y en el contexto del VII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 15 de octubre de 2020.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Hilda Jurupe Chico.
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

4. CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"Año del Bicentenario en el Perú: 200 años de Independencia"

CONSTANCIA

LOS QUE SUSCRIBEN:

Dr. Carlos Pérez Ramos

Jefe del Departamento de Oncología

Dr. Miguel Sotelo Lezama

Jefe del Servicio de Oncología Médica

Dejan constancia que los alumnos:

ELEN BEATRIZ ALEGRE PINTO y JORGE MARTÍN ALVA CHUMPITAZ

Quienes han presentado el trabajo de investigación al Departamento de Oncología:

"ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019", con base de datos propias del Departamento de oncología del Hospital María Auxiliadora manteniendo los criterios de ética sobre los pacientes, autorizado para su ejecución en nuestra institución, no teniendo valor alguno en contra del Estado.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA
M.C. CARLOS ANTONIO PÉREZ RAMOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA
CMP N° 13124 - RNE N° 5304

DR. MIGUEL J. SOTELO LEZAMA
ONCOLOGO MEDICO
CMP N° 050167 - RNE N° 037849

5. ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019", que presentan los señores JORGE MARTÍN ALVA CHUMPITAZ Y ELEN BEATRIZ ALEGRE PINTO para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Brady Ernesto Beltrán Gárate
PRESIDENTE

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
MIEMBRO

Dr. Jose Manuel Vela Ruiz
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
DIRECTOR DE TESIS

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
ASESOR DE TESIS

Lima, 14 de mayo del 2021

6. REPORTE DE ORIGINALIDAD DE TURNITIN

ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019

ORIGINALITY REPORT

23%	23%	5%	11%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Ricardo Palma Student Paper	7%
2	repositorio.urp.edu.pe Internet Source	3%
3	R. Molina Villaverde, M. Herrero Fernández, M.L. Villalobos León. "Protocolo diagnóstico y terapéutico de la anemia en un paciente oncológico", Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2017 Publication	2%
4	www.scielo.org.pe Internet Source	2%
5	hdl.handle.net Internet Source	2%
6	www.yumpu.com Internet Source	2%

7. CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

JORGE MARTIN ALVA CHUMPITAZ

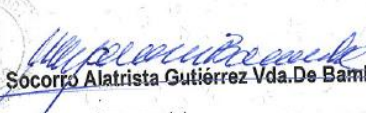
Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019. Con la propuesta de dos autores.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 12 de enero de 2021


Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director del Curso Taller


Dra. María del Socorro Alatriza Gutiérrez Vda. De Bambarén
Decana (e)



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

**VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD
VIRTUAL**

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

ELEN BEATRIZ ALEGRE PINTO

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA ENTRE LOS AÑOS 2016-2019. *Con la propuesta de dos autores.*

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 12 de enero de 2021


Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director del Curso Taller


Dra. Maria del Socorro Alatriza Gutiérrez Vda De Bambarén
Decana (e)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, Valencia G, Mantilla R, Morante Z, et al. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2018;35(2):250-8.
2. Ruiz R, Serrano M, Ruiz EF, Mantilla R, Valdivieso N, Olivera M, et al. Características clínico-patológicas y sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer cervical: análisis retrospectivo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2017;34(2):218-27.
3. Arispe G, Rosario JE del. Anemia como factor asociado a sobrevida en pacientes con cáncer atendidos en el servicio de oncología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, seguimiento en 5 años. *Repos Inst - URP [rnet]*. 2020 [citado 5 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3014>
4. Ferreñan V, Marianne S. Impacto del índice neutrófilo linfocito en la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendido en los años 2013 – 2016. *Univ Ricardo Palma [Internet]*. 2020 [citado 5 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/2997>
5. Cho O, Chun M, Oh Y-T, Noh OK, Chang S-J, Ryu H-S, et al. Implicación pronóstica de anemia y linfopenia simultáneas durante la quimiorradioterapia concurrente en el carcinoma de células escamosas de cuello uterino. *Tumor Biol*. 1 de octubre de 2017;39(10):1010428317733144.
6. Wu J, Chen M, Liang C, Su W. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget*. 21 de febrero de 2017;8(8):13400-12.
7. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased Red Blood Cell Distribution Width Associates with Cancer Stage and Prognosis in Patients with Lung Cancer. *PLoS ONE [Internet]*. 11 de noviembre de 2013 [citado 14 de mayo de 2021];8(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823700/>
8. Koulis TA, Kornaga EN, Banerjee R, Phan T, Ghatage P, Magliocco AM, et al. Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with

- cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol.* junio de 2017;4:51-6.
9. Mizunuma M, Yokoyama Y, Futagami M, Aoki M, Takai Y, Mizunuma H. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* octubre de 2015;20(5):989-96.
 10. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de enero de 2015;91(1):196-205.
 11. Wang Y, Zhou Y, Zhou K, Li J, Che G. Prognostic value of pre-treatment red blood cell distribution width in lung cancer: a meta-analysis. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* mayo de 2020;25(3):241-7.
 12. Lim A, Sia S. Outcomes of chemoradiotherapy in cervical cancer--the Western Australian experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de marzo de 2012;82(4):1431-8.
 13. Kudaka W, Nagai Y, Toita T, Inamine M, Asato K, Nakamoto T, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. *Int J Clin Oncol.* octubre de 2013;18(5):916-21.
 14. Mayr NA, Wang JZ, Zhang D, Montebello JF, Greco JC, Lo SS, et al. Synergistic effects of hemoglobin and tumor perfusion on tumor control and survival in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2009;74(5):1513-21.
 15. Grigiene R, Aleknavicius E, Kurtinaitis J. Prognostic value of anemia for patients with cervical cancer treated with irradiation; Prognose anemijos reikšmė pacientui, sergančiam gimdos kaklelio vėžiu, išgyvenimui taikant suderintą spindulinį gydymą. *Med Kaunas [Internet].* 1 de julio de 2005 [citado 31 de mayo de 2021];41. Disponible en: <https://www.osti.gov/etdweb/biblio/20950572>
 16. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koelbl H, et al. Anemia in cervical cancers: Impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de julio de 2003;56(3):778-87.
 17. Rojas Fernández, María Valentina UF Gianfranco Eddú. Asociación del índice neutrófilos/linfocitos como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en un hospital de la seguridad social en el periodo 2016-2018 [Internet]. 2019 [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/648775>
 18. Anemia de la enfermedad crónica - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-deficiencia-de-la-eritropoyesis/anemia-de-la-enfermedad-cr%C3%B3nica>

19. Nogueira JAM. ANEMIA EN CÁNCER. ¿ES SÓLO UN PROBLEMA DE CALIDAD DE VIDA? :3.
20. Bichara F, Chassín O, Gutiérrez-Salmeán G, Fuchs-Tarlovsky V. DETERMINACIÓN DEL TIPO DE ANEMIA Y SU RELACIÓN CON LA INGESTIÓN ALIMENTARIA Y MARCADORES BIOQUÍMICOS EN PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO UTERINO. *Rev Chil Nutr.* 1 de diciembre de 2009;36.
21. Molina Villaverde R, Herrero Fernández M, Villalobos León ML. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la anemia en un paciente oncológico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1 de mayo de 2017;12(33):1990-4.
22. Cervical cancer [Internet]. [citado 31 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cervical-cancer>
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 1 de marzo de 2015;136(5):E359-386.
24. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Shah KV. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat Res.* 1 de marzo de 1994;305(2):293-301.
25. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 21 de agosto de 2006;24:S1-10.
26. Berek JS, Hacker NF, Hengst TC, editores. *Practical gynecologic oncology.* 3rd ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 937 p.
27. Humans IWG on the E of CR to. Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 1996 [citado 31 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK419321/>
28. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer.* 15 de agosto de 1987;40(2):198-201.
29. de Villiers EM. Human pathogenic papillomavirus types: an update. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994;186:1-12.
30. Stoler MH. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 1996;175(4 Pt 2):1091-8.
31. Howley PM. Role of the human papillomaviruses in human cancer. *Cancer Res.* 15 de septiembre de 1991;51(18 Suppl):5019s-22s.
32. Vila-Abadal AM. CONFLICTO DE INTERESES. :36.
33. Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, Mancebo G, Mariñoso L, Alameda F, et al. HPV Determination in the Control After LEEP Due to CIN II-III: Prospective Study and Predictive Model: *Int J Gynecol Pathol.* marzo de 2009;28(2):120-6.

34. Fujiwara H, Yokota H, Monk B, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Davis A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus review for cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* noviembre de 2014;24(9 Suppl 3):S96-101.
35. IARC Publications – WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition – IARC [Internet]. [citado 31 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition/>
36. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* diciembre de 2010;8(12):1358-86.
37. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* abril de 2019;145(1):129-35.
38. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mayo de 2018;28(4):641-55.
39. Halperin EC. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 7e. 1 de enero de 2019 [citado 1 de junio de 2021]; Disponible en: <https://oncology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2524>
40. Valencia-Vargas A, Hoyos-Duque SI, Vásquez-Trespalcios EM. Factores asociados con la supervivencia al año de pacientes operados con cáncer ampular o de páncreas. *Rev Salud Pública.* diciembre de 2016;18:913-25.
41. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2 de diciembre de 2016;8(9):16027-35.

8. Matriz de consistencia

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	TÍTULO	OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS GENERAL	DISEÑO PRELIMINAR
<p>¿Cuál es la relación entre la anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019?</p>	<p>Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019</p>	<p>Determinar la relación entre la anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar la relación entre la anemia y la supervivencia en el cáncer de cérvix. • Determinar la relación entre el grado de anemia y la supervivencia en el cáncer de cérvix. • Determinar la relación entre el estadiaje clínico y la supervivencia en el cáncer de cérvix. • Determinar la relación entre el INL y la supervivencia en el cáncer de cérvix. • Determinar la relación entre el RDW y la supervivencia en el cáncer de cérvix. 	<p>Hi: La anemia esta relacionada como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019.</p> <p>Ho: La anemia no está relacionada como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix atendidos en el servicio de oncología del hospital maría auxiliadora entre los años 2016-2019.</p>	<p>El estudio observacional, analítico, de cohorte, retrospectivo</p>

9. Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Categoría o Unidad	Escala de medición	Tipo de Variable y Relación Naturaleza	Definición operacional
Anemia	Disminución de la concentración de hemoglobina en sangre	Valor de hemoglobina en sangre menor a 12 gr/dl	Nominal	Independiente / Cualitativa	Sí (1) No (0)
Grado de anemia	Disminución de la concentración de hemoglobina en sangre	Valor de hemoglobina en sangre menor a 12 gr/dl	Ordinal	Independiente/ Cualitativa	Leve: 11 – 11,9gr/dl (0) Moderado: 7 – 10,9gr/dl (1) Severo: < 7 gr/dl (2)
Hemoglobina sérica	Nivel de hemoglobina libre en el suero	Hemograma	De razón	Independiente / Cuantitativa	Valor de hemoglobina registrada en la historia clínica
Edad	Tiempo de vida en años cumplidos de la persona evaluada	Numero de años registrados en la ficha de recolección de datos	De razón / Discreta	Independiente/ cuantitativa	Años cumplidos
Clasificación anatomopatológica	Estudio histológico del tumor	Resultado de estudio anatomopatológico registrado en la ficha de recolección de datos	Nominal	Independiente/ cualitativa	Carcinoma de células escamosas (1) Adenocarcinoma (2) Otros (3)
Estadaje	Grado de diseminación del cáncer.	Estadio registrado en la ficha de recolección de datos	Ordinal	Independiente/ Cualitativa	Grado IB2 (1) Grado II (2) Grado III (3) Grado IV (4)
Complicaciones durante el tratamiento	Efectos adversos producidos durante el tratamiento con la radioterapia	Complicaciones registradas en la ficha de recolección de datos	Nominal	Dependiente Cualitativa	Si (1) No (2)
Supervivencia global (SG)	Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte por	Numero de meses registrados en la ficha de recolección de datos	Discreta	Dependiente Cuantitativa	Numero de meses registrados transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de

	cáncer de cérvix o la última fecha de seguimiento en el caso de no haber ocurrido el evento muerte.				muerte por cáncer de cérvix o la última fecha de seguimiento
Indice neutrofilo linfocito (INL)	Cociente número absoluto de neutrófilos entre número absoluto de linfocitos.	Hemograma	Continua	Independiente Cualitativa	Alto: $\geq 2,1$ (1) Bajo: $< 2,1$ (2)
Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW)	Medida cuantitativa de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes	Hemograma	Continua	Independiente Cualitativa	Alto $\geq 15\%$ (1) Bajo $< 15\%$ (2)

10.

Ficha de Recolección de Datos

N°

Nro. de HC: _____

Fecha de recolección de datos: _____

Edad: _____

Número de partos: _____

Sobre el cáncer:

- Tipo histológico: _____
- Estadio clínico: (IB2) (II) (III) (IV)
- Fecha de diagnóstico: _____
- Fecha de inicio de tratamiento: _____
- Fecha de muerte o de último control: _____
- Fecha de recidiva: _____

Sobre el tratamiento del cáncer:

- Quimioterapia adyuvante: (Sí) (No)
- Radioterapia adyuvante: (Sí) (No)

Complicaciones: (Sí) (No)

- Cuál? _____

Datos de laboratorio:

- Fecha de examen : _____
- Hemoglobina: _____
- RDW: _____
- INL: _____
- IMC: _____
- TABAQUISMO: _____
- ¿Tratamiento de la anemia?
 - Si (Transfusiones) (Eritropoyetina) (Hierro) Otros: _____
 - No