

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



**IMPACTO DEL INDICE EOSINOFILO/LINFOCITO EN LA SOBREVIDA DE  
PACIENTES CON CANCER DE CUELLO UTERINO EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, LIMA 2013**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER EN MEDICINA HUMANA**

**CHRISTOPHER JASON JIBAJA COPARA**

**MODALIDAD DE OBTENCION: SUSTENTACION DE TESIS VIRTUAL PARA  
OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS, PH.D., MSc, MD**  
**DIRECTOR DE TESIS**

**ASESOR**

**Dr. Brady Beltrán Garate, Medico Oncólogo**

**LIMA, PERÚ 2021**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a cada uno de los docentes de la universidad Ricardo Palma, en especial al Dr. Brady Beltrán Garate por sus consejos y compromiso para ayudarme a elaborar esta tesis.

Al personal del INSTITUTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, quienes me facilitaron el acceso a los datos utilizados en esta investigación.

Y en especial, agradezco a mis Padres por su apoyo incondicional ejemplo y motivación para culminar este trabajo.

# DEDICATORIA

*A mis padres por todo el esfuerzo, sacrificio que conllevó estar a mi lado en estos largos 7 años de carrera y por nunca dejar de creer en mí.*

*A mis abuelitos y hermanos por cada palabra de aliento a seguir y no desfallecer en la búsqueda de mis objetivos.*

*A mi pareja Lila por tu paciencia y apoyo durante mis últimos años de carrera y de mi investigación, muchas gracias.*

## RESUMEN

**Introducción:** La política de prevención, en medicina es quizás la más importante medida que se tiene a la actualidad, es por ello que, en la búsqueda de alcanzar logros significativos, se planteó la idea de utilizar nuevos índices o marcadores que, no tenían esta finalidad, pero que podrían darnos características pronósticas acerca de la supervivencia en casos como la segunda neoplasia más común en el sexo femenino el “cáncer de cuello uterino” según la OMS. **Objetivo:** Determinar la relación entre el índice eosinófilo linfocito como predictor de pronóstico de vida en pacientes con cáncer de cuello uterino. **Métodos:** Historias clínicas, hemogramas, curva Kaplan Meier, modelo cox, ficha de recolección. **Resultados:** la supervivencia media a 5 años fue de 61 meses, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para el estadio clínico con supervivencia con una  $p=0,000$ , sin embargo, los índices eosinófilo linfocito  $p=0,510$ , edad  $p=0,864$ , y tipo histológico  $p=0,829$  fueron no significativos. **Conclusiones:** El índice Eosinófilo/Linfocito es un marcador inflamatorio que no pudo predecir la supervivencia para pacientes con cáncer de cuello uterino.

**Palabras clave: (DeCS):** inflammation, cervical neoplasm T-Lymphocytes, eosinophils

## ABSTRACT

**Introduction** The prevention policy, in medicine, is perhaps the most important measure that we have at present, that is why, in the search to achieve significant achievements, the idea of using new indices or markers that did not have this was raised. purpose, but that could give us prognostic characteristics about survival in cases such as the second most common neoplasm in the female sex, "cervical cancer" according to the WHO. **Objective:** To determine the relationship between the lymphocyte eosinophilic index as a predictor of life prognosis in patients with cervical cancer. **Methods:** Medical records, hemograms, Kaplan meier curve, cox model, collection card. **Results:** The mean survival at 5 years was 61 months, statistically significant results were obtained for the clinical stage with survival, however, the eosinophilic lymphocyte indices, age, and histological type were not significant. **Conclusions:** The Eosinophil / Lymphocyte ratio is an inflammatory marker that cannot predict survival for patients with cervical cancer.

**Key words:** (MESH): inflammation, cervical neoplasm T-Lymphocytes, eosinophils

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	2
DEDICATORIA.....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.1. DESCRIPCION DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	9
1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL .....	9
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	9
1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA .....	10
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	12
2.2. BASES TEÓRICAS .....	15
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	16
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	17
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS.....	17
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN .....	17
CAPITULO IV: METODOLOGÍA .....	18
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	18
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	18
4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES .....	19
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	19
4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	19
4.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	20
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
5.1. RESULTADOS .....	21
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	28
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	30

6.1. CONCLUSIONES.....	30
6.2. RECOMENDACIONES .....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32
ANEXOS .....	36

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA:**

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer cervical (CC) según la Organización mundial de Salud y Organización Panamericana de Salud indicó que es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo, se calcula que en el 2018 hubo 570000 nuevos casos, de las aproximadamente 311000 defunciones por CCU que se registran cada año, más del 85% se producen en las regiones menos desarrolladas. La elevada tasa de mortalidad mundial por CCU (tasa estandarizada por edades de 6,9/100000 en 2018) podría reducirse con intervenciones eficaces.

La prevalencia de esta enfermedad en 2015 en los EE.UU. se estimó en 257,224 mujeres que viven. El porcentaje de pacientes que sobreviven 5 años después del diagnóstico es del 66,2% basado en datos de 2008 a 2014. Etapa CC al momento del diagnóstico se define como localizado en el 45% de pacientes, regionales en 36%, mientras que la metástasis distante se encuentra en 15% y 4% es no escénica. La supervivencia relativa a 5 años a la extensión del tumor es 91,7% para local, 56% para regional y 17,2% para la enfermedad metastásica, respectivamente.

La evaluación del riesgo del tumor incluye subtipo histológico, tamaño del tumor, extensión de la enfermedad sobre la base de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2,009 ING estancamiento, la profundidad de la invasión tumoral, los ganglios linfáticos y participación espacio vascular. Como no todos los patrones de progresión pueden explicarse por esta estratificación del riesgo, los nuevos biomarcadores que no están relacionados con las características del tumor están bajo investigación en CC, así como en otros tumores malignos.

Estos biomarcadores inmunológicos están relacionados con la respuesta sistémica Del anfitrión inflamatorio, que puede inhibir o facilitar el tumor génesis. Algunos de estos marcadores, como la relación de neutrófilos-linfocitos (NLR) o la relación de plaquetas linfocitos (PLR) o el Eosinófilo Linfocito (ELR), basada en los análisis de sangre de pretratamiento, han sido examinadas como posibles predictores de pronóstico en el cáncer llegando incluso en algunos estudios ser significativos.(1)

En cuanto a la realidad nacional e inclusive latinoamericana no se encuentran investigación proyectos y trabajos en los cuales se determine la relación del índice eosinófilo linfocito como predictor de sobrevida en nuestro medio, lo que amerita la investigación de este biomarcador en nuestro país.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuál es impacto del índice eosinófilo linfocito en la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013?

## **1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL**

Este proyecto se encuentra bajo la línea de investigación: cáncer, según [Resolución Ministerial N.º 658-2019/MINSA](#) Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019 – 2023

## **1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente estudio tiene una amplia importancia sustancial en nuestro medio, debido a que no se tienen estudios previos acerca de la correlación del índice eosinófilo linfocito en la patología de cáncer de cuello uterino en Latinoamérica ni en nuestro país.

Se debe tener en cuenta que el método que se utilizara a diferencia de otros reconocidos como factores predictivos, está más allegado al alcance económico como tecnológico de diagnóstico, ya que se utiliza un hemograma simple con el cual podemos determinar el pronóstico de vida a nuestro paciente sin necesidad de estudios costosos y sofisticados procedimientos.

La versatilidad de la prueba es de sumo interés científico ya que podría darnos resultados pronósticos sin necesidad de acudir a métodos mas complejos, justamente esa es una finalidad actualmente, buscar procesos que nos den el

mismo valor diagnóstico o pronóstico, pero simples, la ciencia no es complicar las cosas sino hacerlas prácticas y al alcance de todos.

Frente a la grave situación actual, contar con nuevas pruebas de fácil acceso hacia nuestra población con equiparables tasas de efectividad como se tiene en zonas más privilegiadas, complementarían la buena práctica médica en nuestra población generando una mayor precisión a la hora de valorar la supervivencia en condiciones deficientes como las que tenemos en nuestro País.

Por ello es de sumo interés conocer nuevos marcadores biológicos que permitan la fácil pronóstico de la supervivencia de nuestros pacientes de una manera más sencilla, rápida y económica.

#### **1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:**

Pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios II Y III, mayores de 18 años diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2013.

#### **1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar el Impacto del índice eosinófilo linfocito en la supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar la asociación entre los resultados de índice eosinófilo/linfocito elevado y la sobrevida medida en meses en cáncer de cuello uterino
- Identificar la asociación entre el estadio de la neoplasia con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino.
- Identificar la asociación entre el tipo histológico con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino
- Identificar la asociación entre la edad del paciente con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

Según el estudio de **K. Holub A. Biete**, “**Impacto de los biomarcadores de inflamación sistémica en los resultados de supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino**” España, 2018

Explica que los biomarcadores inflamatorios se están empezando a utilizar como pronosticadoras importantes en los resultados de supervivencia en muchos tipos de cáncer que se describe unos nuevos biomarcadores preoperatorios, expresada como la relación de eosinófilo-linfocitos y validar otros biomarcadores como factores de pronóstico en el cáncer cervical.

Utilizando una cohorte retrospectiva de 151 pacientes diagnosticados de Cáncer de cuello uterino y tratado de acuerdo a los protocolos europeos con radioterapia, quimioterapia o cirugía en su institución entre 2009 y 2016, hallando los valores más altos de ELR, eosinófilos y edad  $\geq 50$  años se asociaron con una mejor OS en el análisis de Cox univariante, concluyendo que el aumento de los valores de ELR y eosinófilos auguran mejores OS en CC

Según el estudio de **GONZALO I. URREJOLA1**, “**Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado**” Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, 2012

Presentan a la relación neutrófilos-linfocitos como un gran marcador de inflamación y puede ser usado como valor pronóstico en pacientes quirúrgicos teniendo como finalidad evaluar el efecto de un aumento de la relación neutrófilos / linfocitos en complicaciones peri-operatorias y supervivencia en pacientes con cáncer de colon en estadio II, El seguimiento se obtuvo de un cáncer colorrectal culminando en un resultado de ciento veintidós pacientes con una edad media de 69 años.

El análisis de supervivencia mostró una peor supervivencia general y libre de enfermedad para pacientes con NLR mayor que cinco concluyendo que se asocia una NLR preoperatoria de cinco o más con mayor morbilidad perioperatoria y peores resultados oncológicos en pacientes sometidos a resección por cáncer de colon en estadio II electivo.

Según el estudio de **Berna A. Yildirim, Ozan Cem Guler, Fatih Kose Cem Onal** “**El valor pronóstico de los cambios de parámetros hematológicos durante el tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino tratado con quimiorradioterapia definitiva**” Adana, Turquía, 2019.

Se hizo un análisis retrospectivo para observar el significado pronóstico de los cambios en el recuento absoluto de neutrófilos (ANC), el recuento absoluto de linfocitos (ALC) y la relación de neutrófilos / linfocitos (NLR) durante el tratamiento con quimiorradioterapia (CRT) en 104 pacientes con cáncer cervical. NLR aumentó durante todo el tratamiento y alcanzó una meseta a la quinta semana. El ANC y después NLR tercera semana de CRT definitiva fueron mayores y ALC después de la tercera semana de tratamiento fue significativamente menor en los pacientes con enfermedad en comparación con los pacientes progresivos sin evidencia de enfermedad. Los pacientes en el grupo de riesgo bajo hematológica (LHR) tenían significativamente mayor número de pacientes con menor tamaño del tumor, la enfermedad en estadio temprano y sin metástasis de ganglios linfáticos. En el análisis multivariante, riesgo-alta hematológica (HHR) grupo y de los ganglios linfáticos metástasis eran pronosticadores negativos de la supervivencia global y libre de enfermedad (DFS). La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y HHR podría servir como un factor predicativo de mal pronóstico para pacientes con cáncer de cuello uterino.

Según el estudio de **Chen Yin, a: Xiongwei Zheng “Valor predictivo de los marcadores hematológicos de inflamación sistémica para la gestión de cáncer de cuello uterino”** El Hospital Provincial de Fujian del Cáncer, el Hospital del Cáncer Afiliado de la Universidad Médica de Fujian, Fuzhou, China.

La proporción de neutrófilos / linfocitos (NLR), relación de plaquetas / linfocitos (PLR), y la anchura de distribución de glóbulos rojos (RDW) son marcadores de inflamación sistémica con significado pronóstico para cánceres. El objetivo del estudio fue investigar la importancia de predicción de los valores previos al tratamiento de NLR, PLR, y ADE en el cáncer de cuello uterino. Se analizaron retrospectivamente 515 pacientes con cáncer. Los valores medianos de NLR y PLR fueron mayores en pacientes con cáncer en comparación con los controles y fueron elevados constantemente durante la progresión tumoral, mientras que el RDW era no informativo. El aumento de NLR se asoció con los ganglios linfáticos de metástasis y la profundidad de infiltración del estroma (LN), y aumentó PLR correlacionada solamente con LN metástasis. El NLR pretratamiento o el valor PLR fue un predictor significativo de LN metástasis, que aumenta cuando NLR y los valores de PLR se combinaron. Promover, adicional, NLR y PLR eran tan eficaces como antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) para predecir la metástasis tumoral distante. Sin embargo, no se encontró ninguna importancia pronóstica de NLR o PLR en los pacientes con cáncer etapas tempranas, lo cual sugiere que los valores previos al tratamiento de NLR y PLR podrían ser útiles para predecir la presencia de metástasis a distancia y LN en pacientes con carcinoma de cuello uterino, pero no los factores pronósticos adecuados para los pacientes en etapa temprana.

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **Índice eosinófilo/linfocito**

Se define como el cociente entre el recuento absoluto de eosinófilos y el recuento absoluto de linfocitos, se ha considerado como un posible marcador inflamatorio con posibilidad de predictor de sobrevida. (1)

### **Epidemiología**

El cáncer de cuello uterino generalmente se diagnostica en mujeres de entre 35 y 44 años. La edad media al diagnóstico fue de 50 años. Esto es poco probable en mujeres menores de 20 años. La mayoría de las mujeres mayores no se dan cuenta de que tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Más del 20% de los cánceres de cuello uterino ocurren en mujeres mayores de 65 años. (8)

### **Factores de riesgo**

El factor de riesgo más común para el cáncer de cuello uterino es la infección por virus del papiloma humano (VPH o VPH). El VPH es un grupo de más de 150 virus relacionados. Algunos de ellos provocan un tipo de desarrollo llamado papiloma, comúnmente conocido como verrugas. Otros tipos de VPH tienen alto riesgo porque están asociados a cáncer de útero en mujeres, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer de pene en hombres y cánceres de ano, boca y garganta en hombres y mujeres. El VPH es muy común y, para la mayoría de las personas nuestro cuerpo puede eliminar el virus por sí solo. (11)

Por supuesto, la infección no desaparecerá y puede ser permanente. Las infecciones crónicas pueden provocar otros cánceres, como el cáncer de cuello uterino, especialmente si son causadas por ciertos tipos de VPH peligrosos. Actualmente no existe cura para la infección por VPH, pero debido a la cantidad de virus que causan verrugas y VPH. Además, hay vacunas disponibles para ayudar a prevenir la propagación de ciertos tipos de VPH y otros cánceres asociados con estos problemas. (11)

### 2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

**Cáncer de Cuello Uterino:** Cáncer que se forma en los tejidos del cuello uterino (el órgano que conecta el útero con la vagina). Por lo general, es un cáncer que crece lentamente, que puede no tener síntomas pero que puede encontrarse con un frotis de Papanicolaou común (un procedimiento en el que se raspan células del cuello uterino y se observan bajo un microscopio). La causa del cáncer de cuello uterino es casi siempre por infección con el virus del papiloma humano (VPH). (8)

**Índice Eosinófilo Linfocito (ELR):** Es un índice producto del cociente de recuento absoluto de eosinófilos y el recuento absoluto de linfocitos. (1)

**Sobrevida global:** fue definida como el tiempo en meses de la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte debido a alguna causa dentro del periodo de seguimiento. (1)(3)

**Estadio:** cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo, que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía. (8)

## **CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS**

#### **HIPÓTESIS GENERAL**

- Existe una asociación entre el impacto del índice eosinófilo linfocito en los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013

#### **HIPÓTESIS ESPECIFICAS**

- Existe una asociación entre los resultados de índice eosinófilo/linfocito elevado y la sobrevida medida en meses en cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013
- Existe una asociación entre el estadio de la neoplasia con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013
- Existe una asociación entre el tipo histológico con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013
- Existe una asociación entre la edad del paciente con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013

### **3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN**

- Índice eosinófilo/linfocito
- Sobrevida
- Estadio
- Tipo histológico
- Edad

# **CAPITULO IV: METODOLOGÍA**

## **4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

La investigación se realizó dentro del tipo de estudio observacional, Analítico porque se buscó una relación entre las variables, retrospectivo porque se tomaron datos pasados de los sujetos de investigación y longitudinal, el índice eosinófilo linfocito fue tomado del hemograma pre tratamiento, el presente trabajo de investigación realizo en el contexto del VI curso de taller de titulación por tesis 2019 según metodología publicada. (12)

## **4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

**POBLACION:** Pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con cáncer de cuello uterino diagnosticados en el año 2013.

**MUESTRA:** No se realizó muestreo pues se utilizó todos los sujetos de investigación en su totalidad.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes dentro de los estadios II y III
- Pacientes con adecuado seguimiento
- Diagnostico patológico de cáncer de cuello uterino

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Pacientes con infección activa.
- Pacientes portadores de una alergia conocida

### **4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES(ANEXO)**

### **4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La recolección de datos fue hecha de una fuente primaria mediante una ficha de recolección de datos que consignó las siguientes partes:

- Datos de filiación
- Variables independientes
- Variables dependientes
- Otras variables

La fuente de información fueron las historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión.

El recuento absoluto de eosinófilos/linfocitos se obtuvo del hemograma pre tratamiento, solo se tomaron valores absolutos.

### **4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se solicitó la autorización del Comité revisión de proyectos de investigación del Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas, para informar sobre la realización del estudio y para tener el acceso a la revisión de las historias clínicas.

El llenado de las fichas de recolección a partir de la información de las historias clínicas se realizó por el propio autor del proyecto.

La información clínico-patológica se presento empleando estadística descriptiva. Para el análisis de sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier para generar curvas de sobrevida univariado, las cuales fueron comparadas usando el test log-Rank.

El método de regresión de Cox fue empleado para establecer modelos de sobrevida multivariado. Los resultados del modelo de Cox fueron reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza. Los reportes de p fueron considerados significativos si fueron menores a 0.05.

Los cálculos y los gráficos serán obtenidos basados en el programa estadístico SPSS versión 22.

#### **4.6. ASPECTOS ÉTICOS**

Se conto con la autorización de la jefatura del instituto nacional de enfermedades neoplásicas, por el tipo de diseño del estudio observacional y retrospectivo no sé requirió consentimiento informado, y para la recolección, los datos se mantuvieron codificados y no se describió los nombres de los pacientes del proyecto.

## **CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1. RESULTADOS**

De los 130 pacientes que ingresaron al estudio, la media fue 52 años, los mayores de 50 años (52.3%), el ELR se dividió en 2 grupos por el punto de cohorte de 16.4, por curva Roc resultando, <16.4 (58,4%), >16.4 (41.6%), Estadios clínicos, IIB representando el (79,8%), y el IIIB con un (22.2%), y el tipo histológico se dividió en Carcinoma epidermoide (95.4%), y Adenocarcinoma (4.6%).

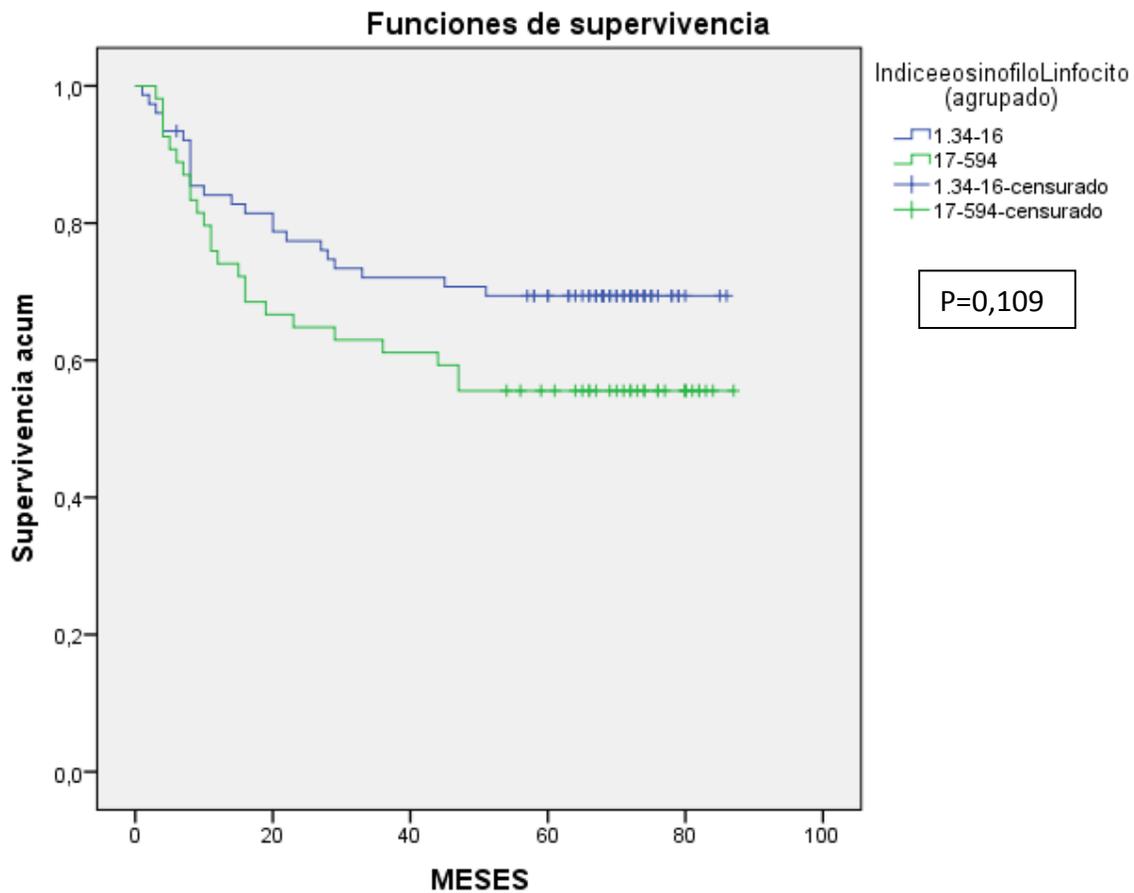
No hubo diferencias entre los grupos con ELR (punto de corte 16.4) y la sobrevida global ( $p=0,109$ ) un resultado estadísticamente no significativo. En el análisis univariado, solo el estadio clínico fue estadísticamente significativo; y en el análisis multivariado, también fue la única variable que resulto estadísticamente significativa.

**Tabla 1. Características de los pacientes con cáncer de cuello uterino del Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas diagnosticados 2013**

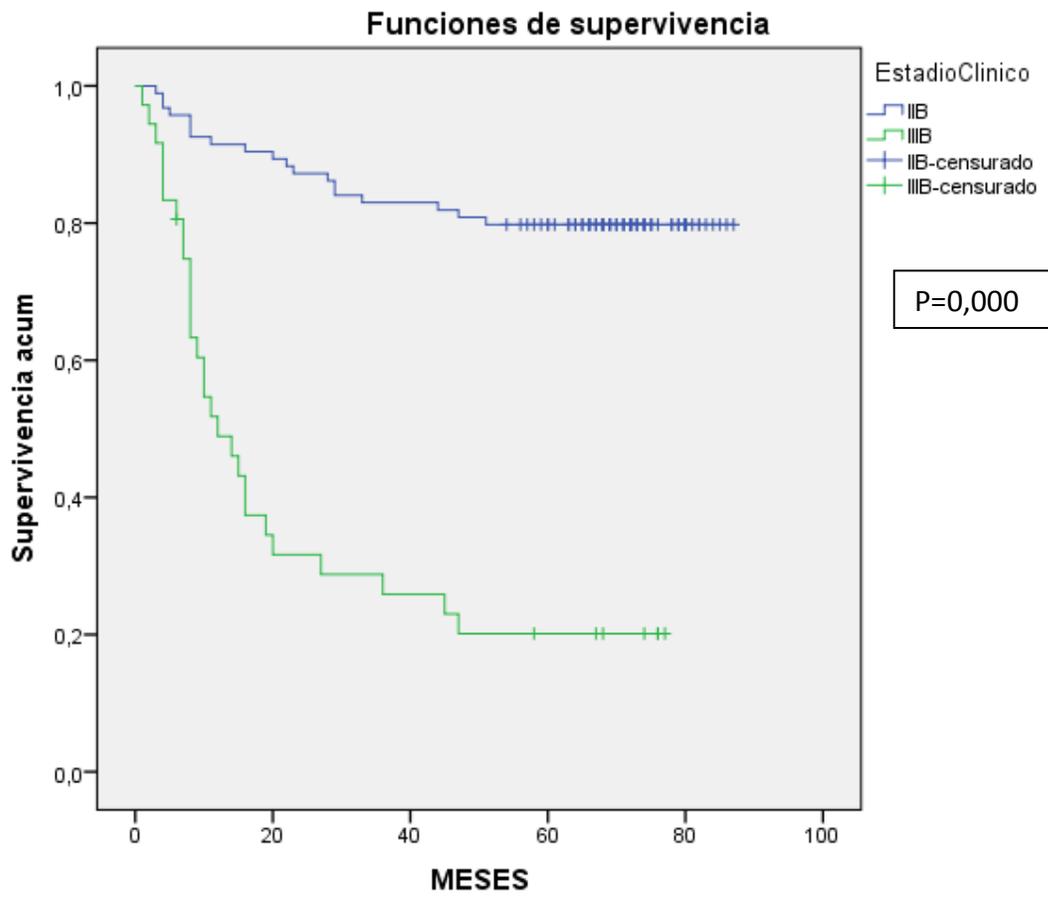
	n	%
Pacientes	130	100
Edad		
<50	62	47.6
>50	68	52.3
Sexo		
Femenino	130	100
Estadio clínico		
IIB	94	79.8
IIIB	36	22.2
Tipo Histológico		
Carcinoma epidermoide	124	95.4
Adenocarcinoma	6	4.6
ELR		
<16.4	76	58.4
>16.4	54	41,6

**Tabla 2. Características de los pacientes con cáncer de cuello uterino del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas diagnosticados 2013 de acuerdo a la sobrevida global**

	n	Tasa 5 años	p
Pacientes	130	61.0	
Edad			
<50	41	59.1	0,894
>50	80	60.4	
Sexo			
Femenino	130	61.0	
Tipo Histología			
Carcinoma epidermoide	124	60.5	0.315
Adenocarcinoma	6	74.5	
Estadio clínico			
IIB	94	73.5	0.000
IIIB	36	26.3	
ELR			
<16.4	76	64.6	0.109
>16.4	54	55.6	



**Grafica n°1** Curva Kaplan Meier comparativa entre ERL y sobrevida  
**Fuente:** Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

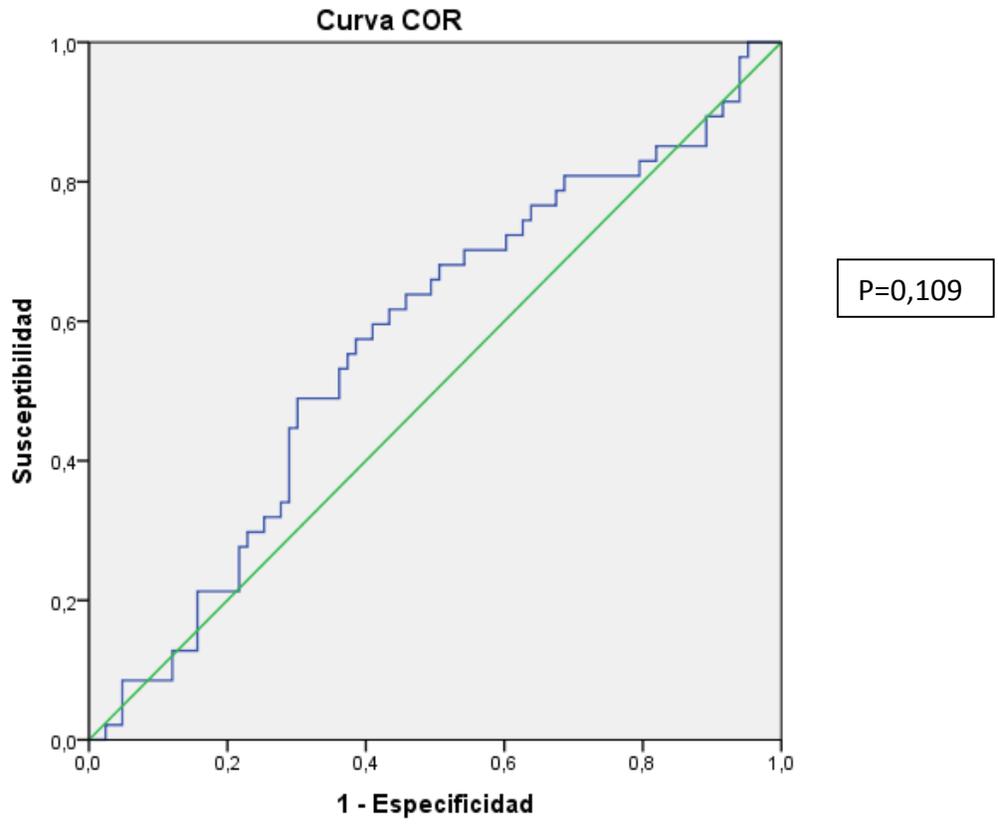


**Grafica n°2** Curva Kaplan Meier entre estadio clínico y sobrevida

**Fuente:** Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Tabla 3. Análisis de regresión de Cox Multivariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con cáncer de cuello uterino del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013.**

	p	HR	IC 95% de HR	
			Inferior	Superior
ELR	0,510	0,822	0,458	1,474
EDAD	0,864	1,052	0,588	1,883
TIPO HISTOLOGICO	0,829	1,251	0,165	9,469
ESTADIO CLINICO	0,000	0,146	0,079	0,270



**Gráfico n°3** curva ROC para evaluación del punto de cohorte del estudio

## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El índice eosinófilo linfocito, fue la variable más importante en las pacientes para estratificar de acuerdo a la sobrevida esperada. Dicho Biomarcador ha demostrado en varios estudios que su elevación se asociada con la mortalidad en varios tipos de cáncer. (1)

Este estudio es uno de los primeros trabajos latinoamericanos que busca una relación entre el índice eosinófilo linfocito y la sobrevida global a 5 años. Se demostró en el presente estudio que no se evidencio una asociación con la sobrevida con un punto de corte de 16.4, según los valores dados por la curva Roc, tanto en el análisis univariado como el multivariado. Sin embargo, estos resultados son contrarios por los resultados significativos obtenido en estudios previos ya publicados. (1)

Un variable que es recomendable recalcar es la edad, que se utilizó un punto de corte de 50 años, este punto de corte fue extraído de un artículo científico donde se encontró que, si hubo evidencia significativa, sin embargo, nuestro estudio presento un resultado no significativo, esto probablemente debido al bajo número de pacientes lo cual no permitió tener un resultado concordante. (1)

En la variable estadio clínico se evaluó el grado IIB Y el IIIB los cuales en publicaciones anteriores ya habrían demostrado ser relevantes en el pronostico de sobrevida, y en el presente estudio se comprobó que dicha asociación es estadísticamente significativa a una sobrevida global de 5 años. (1)(2)(4)

En cuanto a la variable del tipo histológico, no se evidencio un resultado estadísticamente significativo, se tiene conocimiento que el adenocarcinoma suele ser un cáncer con mayor mortalidad sin ser mas frecuente, a diferencia del carcinoma epidermoide, que es lo contrario, sin embargo, en nuestro estudio no se

encontró dicha relación estadísticamente significativa probablemente debido al bajo número de participantes durante dicho año. (1)(6)(8)

El estudio presenta limitaciones; primeramente, esta tesis es retrospectiva por lo que en un futuro se deberían desarrollar estudios que valoren de manera prospectiva el índice eosinófilo linfocito. Otra limitación importante, es el número pequeño de pacientes que fueron ingresados al estudio.

Del total de población del estudio dentro del año 2013, logramos recolectar una data de 130 pacientes, sin embargo, el tamaño muestral podría ser aún mayor para estudios posteriores para poder concluir que dichas variables sean extrapolables a otras poblaciones.

En la actualidad la búsqueda por mejores métodos de pronóstico de vida ha hecho que muchos investigadores se interesen por modelos más simples sencillos económicos y rápidos, ya que los métodos actuales del mercado suelen ser tediosos complicados, demandan de alta tecnología y recursos humanos lo que elevan su precio y no está al alcance de todos. (1)(6)(7)

# **CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## **6.1. CONCLUSIONES**

- No se encontró una asociación significativa entre el impacto del índice eosinófilo linfocito con los resultados de sobrevida.
- Si existe una asociación entre el estadio de la neoplasia con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino.
- No se encontró una asociación entre el tipo histológico con la sobrevida.
- No se encontró una asociación entre la edad del paciente con la sobrevida.

## 6.2. RECOMENDACIONES

- Recrear nuevamente el estudio con el índice eosinófilo linfocito con mínimo un lapso de 2 años para obtener una muestra de población significativa.
- Concretar estudios prospectivos para tener un seguimiento y ampliar el estudio de sobrevida.
- Realizar trabajos con otros índices como plaqueta linfocito, neutrófilo linfocito, para determinar si hay asociación con la sobrevida y dar un alivio económico en la búsqueda de nuevas formas de pronóstico para nuestros pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holub K, Biete A. Impact of systemic inflammation biomarkers on the survival outcomes of cervical cancer patients. *Clin Transl Oncol*. julio de 2019;21(7):836-44.
2. Spiegel GW, Ashraf M, Brooks JJS. Eosinophils as a marker for invasion in cervical squamous neoplastic lesions. *Int J Gynecol Pathol*. abril de 2002;21(2):117-24.
3. Miller SD, Stablein P, Syed J, Smothers V, Marx E, Greene P, et al. Evaluation of a Training Program to Improve Organizational Capacity for Health Systems Analytics. *Appl Clin Inform*. agosto de 2019;10(4):634-42.
4. Dalal BI, Das KC, Dutta TK, Malakar K. Local and systemic eosinophilia in patients with carcinoma of the uterine cervix undergoing radiation therapy: correlation with radiation response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. enero de 1992;4(1):18-21.
5. Wang L, Jia J, Lin L, Guo J, Ye X, Zheng X, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer. *Oncotarget*. 4 de julio de 2017;8(27):44824-32.
6. Chun S, Shin K, Kim KH, Kim HY, Eo W, Lee JY, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Cancer*. 2017;8(12):2205-11.
7. The neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in patients with early stage aggressive peripheral T cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2018;3.
8. Instituto Nacional del Cáncer. 2021. Tratamiento del cáncer de cuello uterino (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. [online] Available at: <[https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/tratamiento-cuello-uterino-pdq#\\_389%3E%20](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/tratamiento-cuello-uterino-pdq#_389%3E%20) [Accessed%20%20January%202021].
9. Mabuchi, S., Okazawa, M., Matsuo, K., Kawano, M., Suzuki, O., Miyatake, T., Enomoto, T., Kamiura, S., Ogawa, K., & Kimura, T. (2012). Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecologic oncology*, 127(1), 114–120.
10. flores choque, c., 2015. cáncer de cuello uterino: situación, abordaje integral en Perú y en América Latina. *scientiarvm*, 1(1), pp.3-5.
11. Cáncer cervicouterino - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Paho.org. 2021 [cited 9 May 2021]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-cervicouterino>

12. De La Cruz Vargas JA, Correa Lopez LE. MODELO DE ÉXITO DEL CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS EN MEDICINA HUMANA: PUBLICACIÓN DE REPERCUSIÓN INTERNACIONAL. Rev Fac Med Humana. 2019; 19 (1): 1–5.
13. Nakamura K, Nishida T, Haruma T, Haraga J, Omichi C, Ogawa C, et al. Pretreatment platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor of cervical cancer recurrence following concurrent chemoradiation therapy. Mol Clin Oncol. september 2015;3(5):1001–6.
14. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Interrete]. [citatus 19 september 2019]. Praestatus ad: [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
15. Minsa aprueba Directiva Sanitaria para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino [Interrete]. [citatus 21 september 2019]. Praestatus ad: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/45199-minsa-aprueba-directiva-sanitaria-para-la-prevencion-del-cancer-de-cuello-uterino>
16. Fabre JAS, Giustiniani J, Garbar C, Merrouche Y, Antonicelli F, Bensussan A. The Interleukin-17 Family of Cytokines in Breast Cancer. Int J Mol Sci [Interrete]. 4 december 2018 [citatus 3 october 2019];19(12). Praestatus ad: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321268/>
17. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 16 februaris 2012;366(7):610–8.
18. Schmielau J, Finn OJ. Activated Granulocytes and Granulocyte-derived Hydrogen Peroxide Are the Underlying Mechanism of Suppression of T-Cell Function in Advanced Cancer Patients. Cancer Res. 15 iunius 2001;61(12):4756–60.

19. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* maius 2014;125(2):97–8.
20. Pardo C, Cendales R. Supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica.* 1 september 2009;29(3):437.
21. Menegazzi R., Cramer R., Patriarca P., Scheurich P., Dri P. Evidence that tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF)-induced activation of neutrophil respiratory burst on biologic surfaces is mediated by the p55 TNF receptor. *Blood*, **84**: 287-293, 1994
22. Yépez Ch. MC, Cerón S. E, Hidalgo Troya A, Cerón S. C. SURVIVAL OF WOMEN WITH CERVICAL CANCER, MUNICIPALITY OF PASTO - COLOMBIA. *Univ Salud.* december 2011;13(2):7–18.
23. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
24. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281:1605-1610
25. Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, et al. Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:819-826

26. Wang L, Jia J, Lin L, Guo J, Ye X, Zheng X, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer. *Oncotarget*. 27 ianuaris 2017;8(27):44824–32.

# ANEXOS

## 1. Matriz de consistencia

Problemas	Objetivos	Hipótesis	Variable	Diseño metodológico	Población y muestra	Técnicas e instrumento	Plan de análisis de datos
¿Cuál es el impacto del índice eosinófilo linfocito en la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013?	<p><b>GENERAL</b></p> <p>Identificar el Impacto del índice eosinófilo linfocito en la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p> <p><b>ESPECIFICOS</b></p> <p>Identificar la asociación entre los resultados de índice eosinófilo/linfocito elevado y la sobrevida medida en meses en cáncer de cuello uterino</p> <p>Identificar la asociación entre el estadio de la neoplasia con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013.</p> <p>Identificar la asociación entre el tipo histológico con la sobrevida en pacientes</p>	<p>Existe una asociación entre el impacto del índice eosinófilo linfocito en los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p> <p>Existe una asociación entre los resultados de índice eosinófilo/linfocito elevado y la sobrevida medida en meses en cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p> <p>Existe una asociación entre el estadio de la neoplasia con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p>	<p>Índice eosinófilo/linfocito</p> <p>Sobrevida</p> <p>Estadio</p> <p>Tipo histológico</p> <p>Edad</p>	Analítico retrospectivo transversal	Pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con cáncer de cuello uterino diagnosticados en el año 2013.	<p>La técnica de recolección de datos fue mediante la revisión de la historia clínica de las pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino seleccionadas con los criterios de inclusión. Se hará uso de la ficha de recolección de datos, material que será diseñado a medida por el investigador para incluir las variables de estudio del presente trabajo de investigación.</p>	<p>Se solicitó la autorización del Comité de investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para informar sobre la realización del estudio y para tener el acceso a la revisión de las historias clínicas.</p> <p>El llenado de las fichas de recolección a partir de la información de las historias clínicas fue realizado por el propio autor del proyecto.</p> <p>La información clinicopatológica se presentó empleando estadística descriptiva. Para el análisis de sobrevida, el método de Kaplan-Meier se empleó para generar curvas de sobrevida univariadas, las cuales fueron comparadas</p>

	<p>con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p> <p>Identificar la asociación entre la edad del paciente con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p>	<p>Existe una asociación entre el tipo histológico con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p> <p>Existe una asociación entre la edad del paciente con la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 2013</p>					<p>usando el test log-Rank.</p> <p>El método de regresión de Cox sera empleado para establecer modelos de sobrevida multivariado. Los resultados del modelo de Cox seran reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza. Los reportes de p fueron considerados significativos si fueron menores a 0.05.</p> <p>Los cálculos y los gráficos seran obtenidos basados en el programa estadístico SPSS versión 22.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

## 2.Operacionalización de Variables

	Nombre de Variable	Definición Operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Índice eosinófilo/linfocito	Cociente entre el conteo absoluto de eosinófilo sobre el conteo absoluto de linfocitos.	Independiente	Cuantitativa	Ordinal		Historia Clínica
2	Sobrevida	Es definida como el tiempo en meses, transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la última fecha de seguimiento o la presentación del evento muerte.	Dependiente	Cuantitativa	De razón	Meses	Historia Clínica
3	Edad	Tiempo de existencia de la persona	Interviniente	Cuantitativa	Ordinal	Años	Historia Clínica
4	Estadio	Etapas determinadas en la evolución del cáncer de cérvix	Interviniente	Cualitativa	Ordinal	II y III	Historia Clínica
5	Tipo Histológico	Grado de diferenciación histológico de los tipos de cáncer de cuello uterino.	Interviniente	Cualitativa	Nominal	Adenocarcinomas y carcinoma escamoso	Historia Clínica

3.

**Instrumento de recolección de datos**

---

1.-FILIACIÓN

Iniciales del Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

-----2.-VARIABLES

Fecha de diagnóstico:                    \_/\_/\_\_\_

Tipo histológico:                        \_\_\_\_\_

Edad/años: \_\_\_\_\_

Estadio clínico: \_\_\_\_\_

Recuento absoluto eosinófilos:       \_\_\_\_\_

Recuento absoluto de linfocitos:     \_\_\_\_\_

Índice eosinófilo/linfocito            \_\_\_\_\_

Fecha de último control:              \_/\_/\_\_\_

Vivo con enfermedad

Vivo sin enfermedad

Muerto con enfermedad

Muerto sin enfermedad

Fecha fallecimiento:                    \_/\_/\_\_\_

#### 4. Certificado del VI Curso de titulación por tesis



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

### VI CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS

### CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

**CHRISTOPHER JASON JIBAJA COPARA**

Ha cumplido con los requerimientos del curso-taller para la Titulación por Tesis, durante los meses de agosto, setiembre, octubre, noviembre y diciembre del presente año, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el Título de la Tesis:

**“IMPACTO DEL INDICE EOSINOFILO/LINFOCITO EN LA  
SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CANCER DE CUELLO  
UTERINO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLASICAS, LIMA 2013”**

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

Lima, 05 de diciembre del 2019



La Cruz Vargas  
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alvarado Guzmán Vda. de Bambarén  
Decana

## 5. Autorización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



PERÚ

Sector  
Salud



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN Y LA IMPUNIDAD"

Lima, 31 de diciembre 2019

**CARTA N° 260-2019-CRPI-DI-DICON/INEN**

Señor  
**CHRISTOPHER JIBAJA COPARA**  
Investigador Principal  
Presente. -

De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, revaluó el documento que contiene el levantamiento de observaciones, "IMPACTO DEL INDICE EOSINOFILO/LINFOCITO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, LIMA 2013". INEN 19-138

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico al término del protocolo o en su defecto el seguimiento a los 6 o 12 meses sobre los avances del mismo a esta Oficina.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

**M.C. Rossana Ruiz Mendoza**  
Presidenta del CRPI-INEN

**M.C. Karinthia Ballón Cervantes**  
Miembro Titular del CRPI-INEN



Cc/Archivo  
lc.



INEN  
Av. Angamos Este 2520 -  
Surquillo  
Telf.: 201-6500  
www.inen.sld.pe  
Lima - Perú

## 6. Acta de aprobación del Proyecto de Tesis



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO Nº 040-2016-SUNEDU/CD



**Facultad de Medicina Humana**  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N° 3888-2019-FMH-D

Lima, 14 de octubre de 2019

Señor  
**JIBAJA COPARA CHRISTOPHER JASON**  
Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "IMPACTO DEL INDICE EOSINOFILO/LINFOCITO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CANCER DE CUELLO UTERINO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, LIMA 2013", 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 10 de octubre de 2019.

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,

Dr. Menandro Ortiz Pretel  
Secretario Académico

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 Anexos: 6010  
E-mail: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina Telefax: 708-0106

