

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**MONOCITOSIS COMO FACTOR ASOCIADO A SUPERVIVENCIA EN
PACIENTES CON CÁNCER CERVICAL I Y IIA DEL HOSPITAL VÍCTOR
LAZARTE ECHEGARAY**

AUTOR: JORGE CARLOS REQUEJO CHILCON

ASESOR: DR. CÉSAR VALDERRAMA DÍAZ

TRUJILLO- PERU

2018

MIEMBROS DEL JURADO

DR. RENE ALCANTARA ASCON

PRESIDENTE

DR. CESAR HERRERA GUTIERREZ

SECRETARIO

DR. YUL BRAVO BURGOS

VOCAL

ASESOR

DR. CÉSAR VALDERRAMA DÍAZ

Médico Cirujano Especialista en Gineco-Obstetricia
Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Privada Antenor Orrego

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haber guiado mis pasos a lo largo de este difícil camino, por permitirme encontrar serenidad en momentos de angustia y fortaleza para tratar de cumplir todos mis objetivos.

Agradezco a mis padres por confiar en mí en todo momento, por su paciencia, sus consejos e infinito amor.

Agradezco a mi asesor, el doctor César Valderrama Díaz por su asesoramiento en la elaboración de este trabajo de investigación, además agradecer a todos los doctores docentes de la universidad por sus enseñanzas y palabras de aliento.

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación se la dedico a mi familia en especial a mi madre, por brindarme su cariño, comprensión y apoyo incondicional; también se la dedico a mis compañeros y mejores amigos que siempre confiaron en mí.

INDICE

▪ PORTADA.....	1
▪ AGRADECIMIENTOS.....	4
▪ DEDICATORIA.....	5
▪ RESUMEN.....	7
▪ ABSTRACT.....	8
▪ INTRODUCCIÓN	9
• Marco teórico.....	9
• Enunciado del problema.....	15
• Objetivos.....	16
• Hipótesis.....	16
• Material y método.....	17
▪ RESULTADOS.....	24
▪ DISCUSIÓN.....	26
▪ CONCLUSIONES.....	27
▪ RECOMENDACIONES.....	28
▪ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
▪ ANEXOS.....	32

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la monocitosis es factor asociado a supervivencia en pacientes con cáncer cervical I y IIA del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el período enero 2005 – enero 2013.

Material y Métodos: Se realizó a cabo un estudio en el HVLE de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles en el período enero 2005 – 2013. Incluyéndose un total de 31 casos y 93 controles, se halló la asociación usando el Odds ratio y se empleó la Prueba Exacta de Fisher para hallar la significancia estadística con un $p < 0.05$.

Resultados: Se halló que del total de pacientes fallecidos por cáncer cervical el 32% presentaron monocitosis, además del grupo de los sobrevivientes solo el 3% presento monocitosis, con una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($P < 0.05$) y un Odds Ratio 14,29 (IC 95%). Así mismo, según el diagnóstico anatomopatológico los tipos histológico más frecuente en el grupo de los casos fue el carcinoma epidermoide (90%) y adenocarcinoma (10%), en el grupo de los controles el carcinoma epidermoide (92%) y adenocarcinoma (8%). En cuanto a la frecuencia según el estadio FIGO para el grupo de los casos se obtuvo IIA2 (60%), IA2 (30%) y IB (10%); en cuanto al grupo de controles IIA2 (33%), IA2 (19%), IIA1 (15%), IB1 (13%), IA1 (11%), IIB2 (9%).

Conclusión: La presencia de monocitosis es un factor de riesgo asociado con mayor frecuencia a las pacientes fallecidas que a las pacientes sobrevivientes con cáncer cervical.

Palabras clave: monocitosis, supervivencia, cáncer cervical.

ABSTRACT

Objective: To determine if monocytosis is a factor associated with survival in patients with cervical cancer I and IIA of Víctor Lazarte Echegaray Hospital in the period January 2005 - January 2013.

Material and Methods: A study was conducted in the HVLE of observational, analytical, retrospective type of cases and controls in the period January 2005 - 2013. Including a total of 31 cases and 93 controls, the association was found using the Odds ratio and the Fisher's Exact Test was used to find the statistical significance with $p < 0.05$.

Results: It was found that of the total number of patients who died of cervical cancer, 32% presented monocytosis, in addition to the group of survivors, only 3% presented monocytosis, with a statistically significant association between both variables ($P < 0.05$) and an Odds Ratio 14 , 29 (95% CI). Likewise, according to the anatomopathological diagnosis, the most frequent histological types in the group of cases were squamous cell carcinoma (90%) and adenocarcinoma (10%), in the control group squamous cell carcinoma (92%) and adenocarcinoma (8 %). Regarding the frequency according to the FIGO stage, for the group of cases, IIA2 (60%), IA2 (30%) and IB (10%) were obtained; as for the control group IIA2 (33%), IA2 (19%), IIA1 (15%), IB1 (13%), IA1 (11%), IIB2 (9%).

Conclusion: The presence of monocytosis is a risk factor associated more frequently with deceased patients than with the surviving patients with cervical cancer.

Key words: monocytosis, survival, cervical cancer.

I. INTRODUCCIÓN

1. Marco teórico

El cáncer cervical es la tercera neoplasia maligna más común y la cuarta causa principal de muerte relacionada con malignidad en mujeres en todo el mundo. La mayoría (> 85%) de los casos de cáncer de cuello uterino ocurre en países en desarrollo, donde la enfermedad es una causa importante de morbilidad y mortalidad (1). El cáncer cervical es uno de los cánceres ginecológicos más comunes en el mundo, alrededor de 454,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino cada año (2).

En Europa este tipo de cáncer ocupa el cuarto lugar en frecuencia, además, es la séptima causa de muerte por cáncer. Según estudios entre los países europeos España presenta una de las incidencias más baja; sin embargo, el cáncer cervical aún es un problema por resolver, debido a que a pesar de los esfuerzos que se realizan por detectar la enfermedad precozmente en dicho país, cada día mueren 2 mujeres por este tipo de cáncer (3).

En el Perú, el cáncer cervical es el tipo de cáncer con mayor incidencia en la población de mujeres. Anualmente se notifican un promedio de 2,729 casos y es el causante del 11.5% de muerte en las mujeres con cáncer. En Lima, el promedio de casos de cáncer cervical al año asciende a 5594, ocupando también el primer lugar de incidencia en comparación a otros tipos de cáncer (4).

El cáncer cervical se origina en la unión del epitelio columnar del endocérvix y el epitelio escamoso del ectocérvix; a partir de una lesión displásica previa, que en la mayoría de los casos se produce por una infección persistente del virus del papiloma humano de tipo carcinogénico (5).

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN con la capacidad de infectar células epiteliales y membranas mucosas. Se han identificado más de 100 genotipos; además, se considera la infección de transmisión sexual (ITS) más común en todo el mundo. Algunos genotipos de VPH se consideran de bajo riesgo (por ejemplo, VPH-6 y 11) y otros de alto riesgo (por ejemplo, VPH-16 y 18). Los genotipos de bajo riesgo son conocidos por causar verrugas en la piel y papilomas en la mucosa de la región anogenital. Los VPH 6 y 11 son responsables de más del 90% de las verrugas genitales. Los genotipos de VPH de alto riesgo son oncogénicos como VPH 16, 18, 31, 33, 45; y son los más asociados con el cáncer cervical; neoplasia intraepitelial (NIC), carcinoma in situ y cánceres invasivos. Es la persistencia de un genotipo oncogénico (por ejemplo, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58) que es fuertemente asociado a lesiones premalignas. Las áreas comunmente afectadas por genotipos de HPV de alto riesgo son cuello uterino, ano, pene, vagina, vulva y orofaringe (6).

Para obtener un tratamiento eficaz del cáncer de cuello uterino es necesario hacer el diagnóstico y tratar adecuadamente los estadios premalignos o fases tempranas. Para ello actualmente se dispone de citología cervicovaginal, colposcopia y la pequeña biopsia dirigida (7).

El valor de la citología en el diagnóstico del cáncer cervical fue apreciado por Papanicolaou y Traut en 1941, quien publicó un artículo en el American Journal de Obstetrics and Gynecology titulado 'El valor diagnóstico del frotis vaginal en el carcinoma de útero'. Las primeras pruebas de detección se realizaron en la década de 1960 como parte del diagnóstico de cáncer de cuello uterino (8). La detección del cáncer cervical implica un proceso complejo de citología, prueba de VPH, colposcopia y una multitud de algoritmos para la identificación de enfermedades preinvasivas y prevención de enfermedad invasiva. El VPH de alto riesgo es un requisito previo para el desarrollo de casi todos los tipos de cáncer de cuello uterino; por lo tanto, una prueba para AcVPH se ha convertido en una parte integral de nuevas estrategias de detección. Los principales cambios en las pautas de detección en la última década incluyen el inicio de la detección a los 21 años, manejo conservador de

mujeres jóvenes con citología anormal, intervalos de detección extendidos para mujeres de 30 años o más, y el cese de las pruebas de detección en mujeres de bajo riesgo a los 65 años.(9).

En los países desarrollados la incidencia de carcinoma de células escamosas ha ido disminuyendo, mientras que la incidencia de adenocarcinoma cervical en mujeres jóvenes ha ido aumentando significativamente. Los pacientes con adenocarcinoma de cuello uterino tienen un peor pronóstico, con una extensión local más temprana, metástasis ganglionares y resistencia a la quimiorradiación, que los pacientes con carcinoma de células escamosas. Para mejorar el pronóstico de éstas pacientes, son necesarios nuevos marcadores de diagnóstico y objetivos terapéuticos.(9) La tasa de supervivencia entre los países en desarrollo (50% en 5 años) es menor que en los países desarrollados (59-69%), una de las razones es que el diagnóstico se realiza tardíamente (10).

A pesar de los avances logrados en el tratamiento del cáncer cervical, un gran porcentaje de pacientes con cáncer cervical avanzado aún tienen mal pronóstico. Por lo tanto, una estadificación clínica apropiada y un tratamiento precoz es vital para mejorar el pronóstico del cáncer cervical, además, los pacientes con menor probabilidad de supervivencia pueden necesitar la administración de un tratamiento más intensivo. Existen algunos factores pronósticos que predicen la supervivencia de pacientes con cáncer cervical; la estadificación aún se basa principalmente en el examen clínico e imágenes clínicas. Por lo tanto, son necesarios factores pronósticos más útiles y eficaces que puedan predecir la supervivencia del cáncer cervical (11).

Recientemente estudios sugieren que la relación linfocito-monocito (LMR; calculado como la relación proporcional del recuento absoluto de linfocitos sobre el conteo absoluto de monocitos) está asociado con supervivencia en pacientes con linfomas malignos, así como muchos tumores sólidos, como cabeza y cuello, mama, pulmón, gastrointestinal y del sistema genitourinario (12).

Los monocitos pueden promover la progresión tumoral y metástasis. Varias citocinas proinflamatorias, secretadas por los monocitos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) se asocian a mal pronóstico en pacientes con cáncer. Además, derivados de monocitos circulantes como macrófagos, están implicados en suprimir la inmunidad adaptativa; promover la angiogénesis, invasión y migración (13).

Estudios recientes han demostrado que la inflamación sistémica promueve la progresión del tumor y la metástasis a través de la inhibición de la apoptosis, promoción de la angiogénesis y el daño de ADN. Índices hematológicos en condiciones inflamatorias sistémicas, tales como recuento de leucocitos, recuento de monocitos, recuento de plaquetas, razón de neutrófilos a linfocitos (RNL), razón linfocitos a monocitos (RLM) y razón de plaquetas a linfocitos (RPL), se ha encontrado que son factores pronósticos independientes para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, cáncer gástrico y cáncer de mama (14). La inflamación sistémica es un componente importante del microambiente tumoral relacionada con el cáncer ya que afecta muchos aspectos de malignidad. Los cambios de las células sanguíneas con respuesta inflamatoria han demostrado tener importancia pronóstica de malignidad (15). Estos factores han sido investigados como marcadores sustitutos en la biología tumoral; todos los cuales pueden evaluarse a costos y gastos inferiores, además de ser menos complicados en comparación con marcadores moleculares complejos.(16) .Los estudios informan que éstos marcadores tienen un sólido valor pronóstico en varios tipos de cáncer.(17).

Lee YY, et al (Corea, 2012); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de investigar el papel del recuento de monocitos circulantes previo al tratamiento asociado a la supervivencia específica del cáncer en pacientes con carcinoma de células escamosas del cuello uterino en estadios iniciales y tardíos, por medio de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 788 pacientes en quienes se observó una supervivencia a los 5 años de 87.8%; encontrando que en el análisis multivariado el recuento de monocitos circulantes previo al tratamiento fue un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre

de progresión y la supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada ($P= 0.007$ y $P= 0.038$). Llegando a la conclusión que la monocitosis previo al tratamiento se asocia de forma independiente con un mal pronóstico en pacientes con carcinoma de células escamosas cervicales localmente avanzado.(18).

Aanchal et al (India, 2016); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de investigar si los componentes de los recuentos de leucocitos pueden predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer de cuello uterino, por medio de un estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron a 549 pacientes en quienes se observó una supervivencia a los 5 años de 67.7%; encontrando que en el análisis univariado el recuento elevado de monocitos se asoció con una pobre supervivencia general ($p= 0,016$). Llegando a la conclusión que el recuento de monocitos antes del tratamiento es un indicador de mal pronóstico en pacientes con cáncer cervical. Por lo tanto, puede ser un marcador rentable para predecir el resultado de los pacientes con cáncer de cuello uterino (19).

Sareena et al (USA, 2017); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar la importancia pronóstica de los niveles de pretratamiento del recuento de monocitos circulantes en relación con el pronóstico de supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer cervical localmente avanzado tratados con radiación definitiva, por medio de un estudio retrospectivo de cohorte en el que se incluyeron a 181 pacientes; encontrando que la supervivencia global mejoró significativamente con el recuento bajo de monocitos ($p= 0,016$). En conclusión el estudio demuestra que los valores de los monocitos pueden proporcionar información pronóstica en el cáncer cervical. (20).

Eo WK, et al (Corea, 2018); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de verificar la influencia de la monocitosis en relación con el pronóstico de supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en estadios iniciales por medio de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 233 pacientes quienes fueron evaluados durante un periodo de 60 meses observando que la tasa de supervivencia fue de 92%. En un análisis

multivariado identificaron que el recuento absoluto de monocitos afecta la supervivencia de libre progreso y supervivencia global (HR 11,78; $p < 0,001$) Llegando a la conclusión que la monocitosis y el aumento del tamaño tumoral fueron factores pronósticos independientes que afectan tanto a la supervivencia de libre progreso como a la supervivencia global en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (21).

Tomando en cuenta que el cáncer de cuello uterino es una de las patologías malignas observadas con mayor frecuencia en las mujeres de nuestra población, constituyéndose por lo general en el estadio inicial de la historia natural del cáncer de cuello uterino y por lo mismo una condición potencialmente controlable, por lo tanto es muy relevante precisar nuevos factores pronósticos de supervivencia más fáciles, económicos y rápidos de calcular que nos permitan predecir con precisión la progresión futura o muerte de pacientes con cáncer cervical en estadios iniciales, y que además nos permitan administrar tratamientos más intensivos en aquellas pacientes con menor probabilidad de supervivencia; por lo que resulta de interés verificar la asociación de monocitosis con supervivencia en nuestro medio, tomando en cuenta que no hemos identificado estudios similares en nuestra realidad motivo por el cual nos planteamos la siguiente investigación. El objetivo de este estudio fue demostrar si la monocitosis es factor asociado a supervivencia en pacientes con cáncer cervical estadio I y IIA del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

2. Enunciado del problema:

¿Es la monocitosis un factor asociado a supervivencia en pacientes con cáncer cervical I y IIA del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray?

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Demostrar si la monocitosis es factor asociado a supervivencia en pacientes con cáncer cervical I y IIA en pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

3.2. Objetivos específicos

- Precisar si la presencia de monocitosis es un factor asociado con mayor frecuencia a pacientes fallecidas que a pacientes sobrevivientes con cáncer cervical.
- Determinar la frecuencia de monocitosis en pacientes con cáncer de cuello uterino fallecidos.
- Determinar la frecuencia de monocitosis en pacientes con cáncer de cuello uterino sobrevivientes.

4. Hipótesis

4.1. Hipótesis nula (H₀)

La monocitosis no es factor asociado a supervivencia en pacientes con cáncer cervical del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

4.2. Hipótesis alterna (H_a)

La monocitosis es factor asociado a supervivencia en pacientes con cáncer cervical del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

5. Material y Método

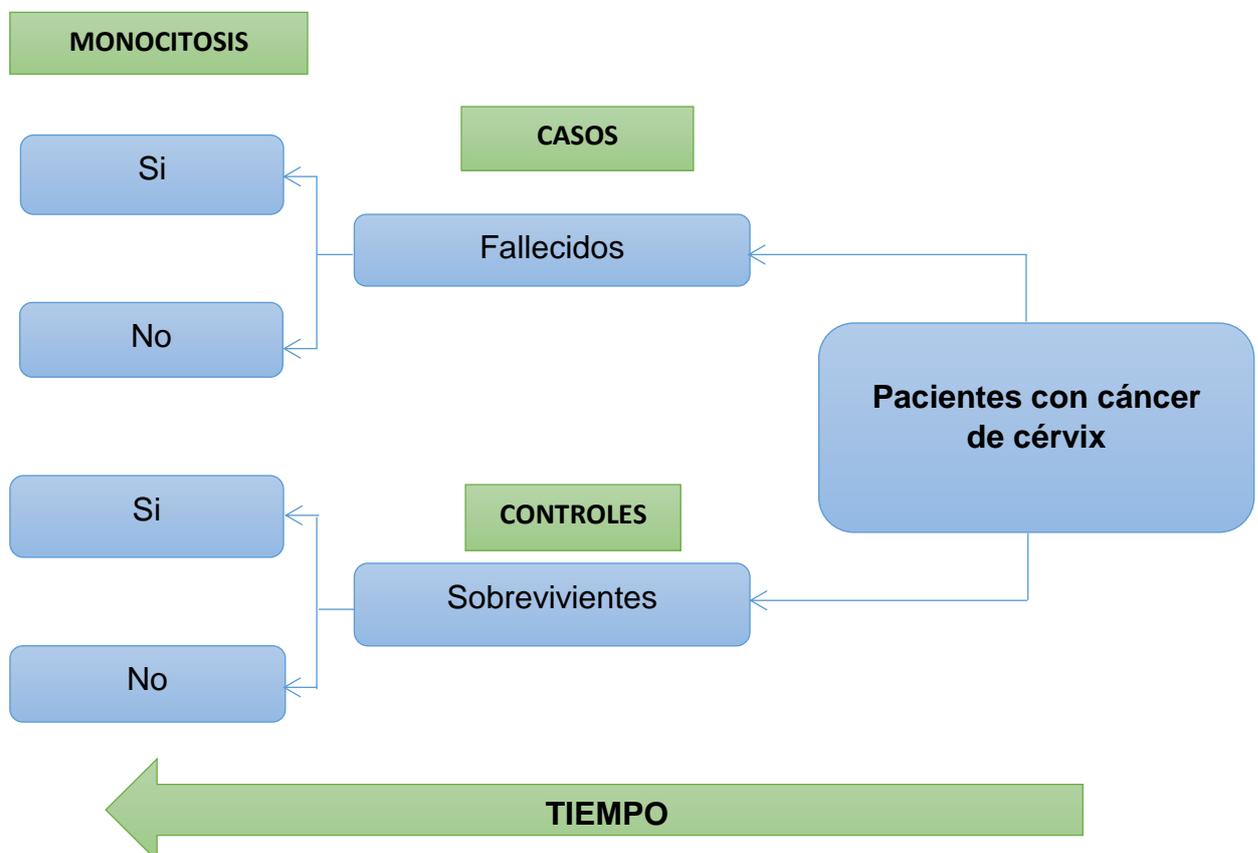
5.1. Diseño de estudio

El presente estudio correspondió a un diseño observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles.

Diseño específico

	Factor de riesgo
G1	X1
G2	X1

- **G1:** Pacientes fallecidos
- **G2:** Pacientes sobrevivientes
- **X1:** Monocitosis



5.2. Población, muestra, muestreo

5.2.1. Población diana:

El presente estudio tuvo como población diana al total de pacientes con cáncer de cuello uterino atendidas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray cuyo diagnóstico se realizó durante el período 2005 – 2013.

5.2.2. Población de estudio:

Es aquella parte de la población diana que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión (Casos):

- Pacientes con cáncer de cuello uterino estadio I y IIA
- Pacientes con monocitosis
- Pacientes mayores de 30 años
- Pacientes con estudio anatomopatológicos
- Pacientes con hemograma con recuento diferencial previo a tratamiento correspondiente.
- Pacientes en cuyas historias se encuentren los datos necesarios para precisar las variables en estudio.

Criterios de inclusión (Controles):

- Pacientes con cáncer de cuello uterino estadio I y IIA
- Pacientes sin monocitosis
- Pacientes mayores de 30 años
- Pacientes con estudio anatomopatológicos
- Pacientes con hemograma con recuento diferencial previo a tratamiento correspondiente.
- Pacientes en cuyas historias se encuentren los datos necesarios para precisar las variables en estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades crónicas que alteren previamente los parámetros leucocitarios: trastornos hematológicos (leucemias, linfomas, neutropenia crónica, mieloma múltiple) enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide).
- Infecciones crónicas: tuberculosis, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis, endocarditis, sífilis.
- Pacientes con otros tipos de cáncer asociados.
- Pacientes con enfermedades que alteren la supervivencia: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial.
- Pacientes que hayan sido transferidos hacia otros nosocomios y en quienes no se haya podido hacer el seguimiento respectivo.

5.2. Muestra

Unidad de Análisis:

Estuvo constituido por las pacientes con cáncer de cuello uterino atendidas en el Servicio de Ginecología Oncológica en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2005 – 2013 y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

Unidad de Muestreo:

Fue la historia clínica de cada uno de las pacientes con cáncer de cuello uterino atendidas en el Servicio de Ginecología Oncológica en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2005 – 2013 y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Proporción de casos que presentaron el desenlace en estudio

p_2 = Proporción de controles que presentaron el desenlace en estudio

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$$Z_{\alpha/2} = 1,96 \text{ para } \alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 0,84 \text{ para } \beta = 0.20$$

$$P_1 = 0.24$$

$$P_2 = 0.05$$

$$R: 3$$

Según estudio piloto (10 casos y 30 controles)

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 31$$

✓ CASOS : (Pacientes fallecidos) = 31 pacientes

✓ CONTROLES : (Pacientes sobreviviente) = 93 pacientes.

5.3. Definición operacional de variables

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	INDICES
Independiente Monocitosis	Monocitos altos Monocitos bajos	Monocitos \geq 800/uL Monocitos \leq 100/uL	SI-NO
Dependiente Supervivencia	Supervivencia	Sobreviviente > 5 años después del diagnóstico	SI-NO

DEFINICIONES OPERACIONALES

Monocitosis: Corresponde al recuento absoluto de monocitos en cifras superiores a las 800 células por uL, calculado en función del recuento diferencial del hemograma automatizado(22).

Supervivencia global: Corresponde a la supervivencia alcanzada por el paciente con cáncer de cuello uterino luego de 5 años desde el diagnóstico anatomopatológico(23).

5.4. Procedimientos y técnicas

1. Se realizó la captación de información del archivo de historias clínicas de las pacientes con cáncer de cuello uterino atendidas en el Servicio de Ginecología Oncológica en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray cuyo diagnóstico se realizó durante el período 2005 – 2013 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión hasta completar el tamaño muestral requerido.
2. Se identificaron a los pacientes a través del muestreo aleatorio simple.
3. Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. (Ver Anexo 1).
4. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño de la muestra de estudio.
5. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos y proceder a realizar el análisis respectivo.

5.5. Plan de análisis de datos

El procesamiento de la información fue automático y se utilizó una computadora Pentium IV con Windows 7 Home Premium y el Paquete estadístico SPSS-23.0.

Estadística Descriptiva:

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media, mediana y en las medidas de dispersión la desviación estándar, esto para las variables cuantitativas. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística analítica:

Se aplicó La Prueba Exacta de Fisher para establecer la relación entre las variables cualitativas. Si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$) se asumió como resultados significativos.

Estadígrafo de estudio:

Se obtuvo el OR para monocitosis en cuanto a su asociación con la supervivencia en cáncer de cuello uterino; si este es mayor de 1 se realizara el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

5.6. Aspectos éticos

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray (Anexo 2) y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que es un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23) (24) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA). (25)

II. RESULTADOS

El presente estudio se realizó en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de la ciudad de Trujillo, durante el periodo 2005-2017, recopilándose un total de 124 historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de selección planteados, de los cuales 31 corresponden a los casos y 93 a los controles. Se compararon ambos grupos teniendo en cuenta la presencia o ausencia de monocitosis asociado a supervivencia de los pacientes en estudio.

Dentro de las características de la población en estudio, se observó que la edad promedio en el momento del diagnóstico anatomopatológico fue de $57,5 \pm 14,3$ en el grupo de los fallecidos y de $51,3 \pm 11,6$ en el grupo de los sobrevivientes. Según el diagnóstico anatomopatológico los tipos histológicos más frecuentes en el grupo de los casos fue el carcinoma epidermoide (90%) y adenocarcinoma (10%), en el grupo de los controles el carcinoma epidermoide (92%) y adenocarcinoma (8%). En cuanto a la frecuencia según el estadio FIGO para el grupo de los casos se obtuvo IIA2 (60%), IA2 (30%) y IB (10%); en cuanto al grupo de controles IIA2 (33%), IA2 (19%), IIA1 (15%), IB1 (13%), IA1 (11%), IIB2 (9%). Para los datos de laboratorio se obtuvo un recuento de monocitos por microlitro promedio de $680,6 \pm 181,5$ en el grupo de los casos y $524,7 \pm 150,4$ en el grupo de controles.

En la tabla y gráfico 1 se muestra la frecuencia de monocitosis en los pacientes con cáncer de cuello uterino, en la cual del total de pacientes fallecidos el 32% presentó monocitosis y el 68% no lo presentó; además del total de pacientes sobrevivientes solo el 3% presentó monocitosis y 97% no lo presentó. Así mismo, se halló una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables ($P < 0.05$) y un Odds Ratio 14,29 (IC 95%). Además, observamos la estimación de riesgo con una razón de ventaja para monocitosis de 14, lo que implica que un paciente con cáncer de cuello uterino que tiene monocitosis tiene 14 veces mayor posibilidad de fallecer en comparación a uno que no tiene monocitosis.

TABLA 1: Frecuencia de monocitosis en pacientes con cáncer de cuello uterino fallecidos y sobrevivientes.

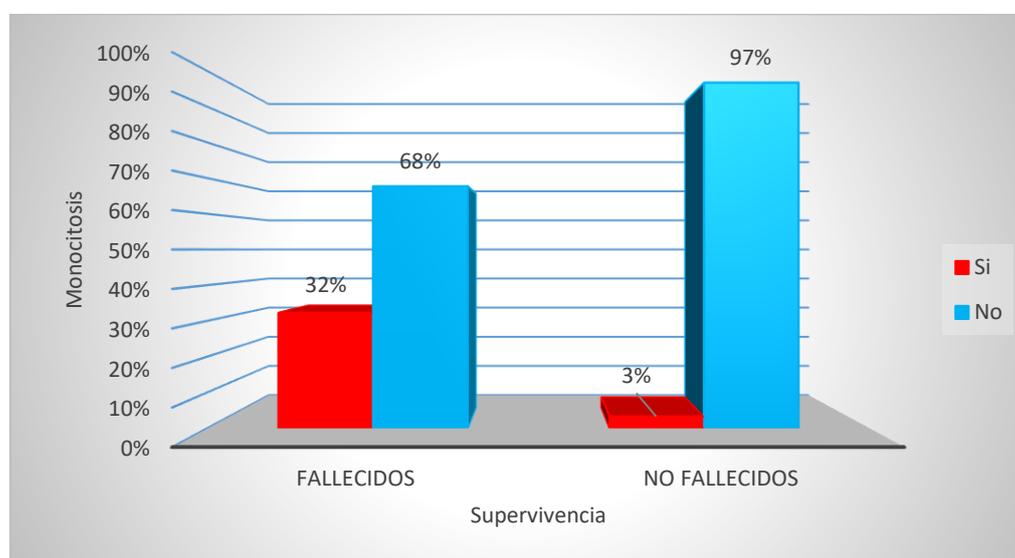
Monocitosis	Supervivencia			
	NO		SI	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	10	32%	3	3%
No	21	68%	90	97%
Total	31	100%	93	100%

Prueba Exacta de Fisher: 0,000

OR (IC 95%): 14,29 (3,61 - 56,49)

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Tumor maligno del cuello del útero (C53.9) del servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2005 - 2013

GRÁFICO 1: Frecuencia de monocitosis en pacientes con cáncer de cuello uterino fallecidos y sobrevivientes



Fuente: Datos provenientes de la tabla 1

III. DISCUSIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias malignas ginecológicas más frecuentes y causa principal de muerte relacionado a malignidad en mujeres en todo el mundo, además constituye uno de los principales problemas de salud pública en mujeres sexualmente activas a nivel mundial, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro; debido a esto es muy relevante precisar nuevos factores pronósticos de supervivencia más fáciles, económicos y rápidos de calcular que nos permitan predecir la progresión futura o muerte de pacientes con cáncer cervical en estadios iniciales, y que además nos permitan administrar tratamientos más intensivos en aquellas pacientes con menor probabilidad de supervivencia. Nuestro estudio busca relacionar la monocitosis como factor asociado a supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino.

En este estudio evaluamos la presencia de monocitosis en los hemogramas automatizados con recuento diferencial de pacientes con cáncer cervical para identificar asociación con la supervivencia. Con ayuda de nuestras fichas de recolección de datos y a través del análisis estadístico, identificamos que el 32% de pacientes fallecidos por cáncer cervical presentaron monocitosis, además solo el 3% de los sobrevivientes presento monocitosis; con estos resultados obtenidos se demuestra que la monocitosis está asociado a la disminución de la supervivencia o al mal pronóstico de pacientes con cáncer de cuello uterino como se contrasta con estudios previos descritos en la literatura como el de Lee YY, et al (Corea, 2012), donde investigaron el papel del recuento de monocitos circulantes previo al tratamiento para la supervivencia específica del cáncer en pacientes con carcinoma de células escamosas del cuello uterino, donde hallaron que el recuento de monocitos circulantes previo al tratamiento fue un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global ($P = 0.007$ y $P = 0.038$) (18). Además, Aanchal et al (India, 2016), en la cual llevaron a cabo un estudio con el objetivo de investigar si los componentes del recuento de leucocitos como los monocitos pueden predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer de cuello uterino, encontrando que el recuento elevado de monocitos se asoció con una mala calidad de supervivencia ($p = 0,016$) y es

predictor independiente significativo para una disminución de la supervivencia global ($p=0,008$; HR=1,555; IC 95%) (19). Así mismo Sareena et al (USA, 2017), realizaron un estudio para determinar la importancia pronóstica de los niveles de pretratamiento del recuento de monocitos, encontraron que la supervivencia global mejoró significativamente para pacientes con bajo recuento de monocitos ($p=0,016$) (20). Por último Eo WK, et al (Corea, 2018), llevaron a cabo un estudio con el objetivo medir parámetros hematológicos derivados del conteo de glóbulos blancos y recuento diferencial como factores pronóstico para la supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales, se identificó que el recuento absoluto de monocitos fue uno de los factores pronósticos más fuertes que afectan la supervivencia de libre progreso y la supervivencia global ($p<0,001$; HR 11,78) (21).

Swangphon P, et al (USA 2017), realizaron un estudio con el objetivo de investigar las poblaciones circulantes de monocitos correlacionadas con la densidad del fenotipo M2 y su actividad en las lesiones cervicales infectadas por el Virus Papiloma Humano, encontraron que los monocitos estaban muy elevados en tejidos con lesión escamosa intraepitelial de alto grado y carcinoma de células escamosas (26).

Esto se explica porque según estudios los monocitos pueden promover la progresión tumoral y metástasis, además derivados de monocitos circulantes como macrófagos, están implicados en suprimir la inmunidad adaptativa, promover la angiogénesis, invasión y migración (13).

Nuestro estudio mostro que la edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico anatomopatológico fue de 57 años para el grupo de casos y 51 años para el grupo de controles, lo que contrasta con múltiples investigaciones en las que concluyen que el cáncer de cuello uterino se desarrolla en una población de mujeres jóvenes en comparación a otras neoplasias malignas; además el tipo histológico y estadio FIGO más frecuente dentro de nuestro estudio fue el carcinoma epidermoide y el IIA2 respectivamente (18,19, 20, 21).

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es el diseño de investigación ya que realizamos un estudio de casos y controles a pesar que la mayoría de las investigaciones realizadas previamente eran estudios de cohortes retrospectivos.

IV. CONCLUSIONES

- La presencia de monocitosis es un factor asociado con mayor frecuencia a las pacientes fallecidas que a las pacientes sobrevivientes con cáncer cervical.
- La frecuencia de monocitosis en las pacientes con cáncer de cuello uterino fallecidas es del 32%.
- La frecuencia de monocitosis en las pacientes con cáncer de cuello uterino sobrevivientes es del 3%.

V. RECOMENDACIONES

- Realizar nuevos estudios con diseños analíticos de tipo casos y controles o cohortes que potencien y demuestren la asociación positiva de variables descritas en ésta investigación.

- Realizar investigaciones similares en donde los datos de laboratorio como el hemograma con recuento diferencial sean obtenidos inmediatamente después del diagnóstico anatomopatológico, además aumentar el tamaño muestral para lograr resultados con mayor efectividad y confiabilidad.

- Fortalecer programas de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino para lograr tratamientos oportunos y eficaces que aumenten los porcentajes de supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lan M-L, Yu X, Xiao H, Zhou P, Hu N, Liu Y, et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 17 de noviembre de 2017;96(46). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704792/>
2. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 27 de octubre de 2017 [citado 27 de enero de 2018];96(40). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737993/>
3. José Gutiérrez Y, Puig Ferrer F, Horno Octavio M, Catalán Sesma T, Ruiz Conde M á. Cáncer de cérvix: estudio de la casuística en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde el año 2003 al 2011. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* octubre de 2015;42(4):146-9.
4. Ayala_ay.pdf. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4743/1/Ayala_ay.pdf
5. Castelo Fernández B, Redondo Sánchez A, Gómez Raposo C, Cruz Castellanos P. Cáncer de cérvix y endometrio. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* marzo de 2013;11(27):1649-58.
6. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Ríos M, Laborde J, Kulkarni A, Pillsbury M, et al. Modelling the effects of quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccination in Puerto Rico. *PLoS ONE* [Internet]. 30 de noviembre de 2017 [citado 28 de enero de 2018];12(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708664/>
7. TC045772.pdf. Disponible en: <http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC045772.pdf>
8. Maździarz A, Maździarz A, Wyględowski J, Osuch B, Jagielska B, Śpiewankiewicz B. New directions in cervical cancer prophylaxis worldwide and in Poland - Case study of the Polish rural female population. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 28 de enero de 2018]; Disponible en: <http://aaem.pl/abstracted.php?level=5&ICID=1232093>
9. Ueda A, Takasawa A, Akimoto T, Takasawa K, Aoyama T, Ino Y, et al. Prognostic significance of the co-expression of EGFR and HER2 in adenocarcinoma of the uterine cervix. *PLoS ONE* [Internet]. 31 de agosto de 2017;12(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578660/>
10. Nogueira Dias Genta ML, Martins TR, Mendoza Lopez RV, Sadalla JC, de Carvalho JPM, Baracat EC, et al. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival. *PLoS ONE* [Internet]. 22 de agosto de 2017;12(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567480/>

11. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 27 de octubre de 2017;96(40). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737993/>
12. Eo WK, Kwon S, Koh SB, Kim MJ, Ji YI, Lee JY, et al. The Lymphocyte-Monocyte Ratio Predicts Patient Survival and Aggressiveness of Endometrial Cancer. *J Cancer*. 2016;7(5):538-45.
13. Wu Q, Hu T, Zheng E, Deng X, Wang Z. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2 de junio de 2017 [citado 29 de enero de 2018];96(22). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459731/>
14. Lu A, Li H, Zheng Y, Tang M, Li J, Wu H, et al. Prognostic Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Lymphocyte to Monocyte Ratio, and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *BioMed Res Int* [Internet]. 2017;2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340935/>
15. He W, Wei M, Yang X, Chen B, Wu Q, Zheng E, et al. Do inflammatory markers predict prognosis in patients with synchronous colorectal cancer? *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 28 de abril de 2017;96(17). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5413222/>
16. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S, Kubo N, Hiroshige S, Yano T. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *PLoS ONE* [Internet]. 10 de mayo de 2017;12(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425200/>
17. Nishijima TF, Deal AM, Williams GR, Guerard EJ, Nyrop KA, Muss HB. Frailty and inflammatory markers in older adults with cancer. *Aging*. 8 de marzo de 2017;9(3):650-61.
18. Lee Y-Y, Choi CH, Sung CO, Do I-G, Huh S, Song T, et al. Prognostic value of pre-treatment circulating monocyte count in patients with cervical cancer: Comparison with SCC-Ag level. *Gynecol Oncol*. enero de 2012;124(1):92-7.
19. Jain A, Bobdey S, Sathwara J, Ganesh B, Saoba S, Khan A. Role of monocyte and lymphocyte counts in prognosis of cervical cancer. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;2243-9.
20. Singh S, Himler J, Nagel CI, Resnick K. The Prognostic Value of Baseline Lymphocyte, Neutrophil, and Monocyte Counts in Locally Advanced Cervical Carcinoma Treated with Radiation. *Obstet Gynecol Int*. 2017;2017:1-9.
21. Eo WK, Kwon BS, Kim KH, Kim HY, Kim H, Koh SB, et al. Monocytosis as a prognostic factor for survival in stage IB and IIA cervical cancer. *J Cancer*. 1 de enero de 2018;9(1):64-70.

22. Valtueña JMP. BALCELLS. La Clínica y el laboratorio + Web. Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades. Elsevier España; 2010. 930 p.
23. analisis_supervivencia2.pdf . Disponible en:
https://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis_supervivencia2.pdf
24. Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf. Disponible en:
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
25. Ley 26842-1997 - Ley General de Salud Concordada.pdf. Disponible en:
<http://www.minsa.gob.pe/renhice/documentos/normativa/Ley%2026842-1997%20-%20Ley%20General%20de%20Salud%20Concordada.pdf>
26. Swangphon P, Pientong C, Sunthamala N, Bumrunghai S, Azuma M, Kleebkaow P, et al. Correlation of Circulating CD64+/CD163+ Monocyte Ratio and stroma/peri-tumoral CD163+ Monocyte Density with Human Papillomavirus Infected Cervical Lesion Severity. Cancer Microenviron. 24 de octubre de 2017;10(1-3):77-85.

ANEXO 1

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Nombres y apellidos: _____

1.3. Edad: _____ años

1.4. Procedencia: _____

1.5 Estadio: _____

1.6 Tratamiento: _____

1.6. Hipertensión arterial: _____

1.7. Diabetes mellitus: _____

1.8. Estado civil: _____

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Recuento de monocitos: _____

Monocitosis: Si () No ()

III: VARIABLE DEPENDIENTE:

Supervivencia: Si () No ()

ANEXO 2

SOLICITO PERMISO PARA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y EJECUCIÓN DE PROYECTO DE TESIS

DR. JUAN DIAZ PLASENCIA
GERENTE DE LA RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD

Yo, **JORGE CARLOS REQUEJO CHILCÓN**, identificado con ID N⁰ 000093951 y DNI N⁰ 46356265; alumno de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego; ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Solicito a usted se me conceda permiso PARA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y EJECUCIÓN DE PROYECTO DE TESIS titulado “**MONOCITOSIS COMO FACTOR ASOCIADO A SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER CERVICAL I Y IIA DEL HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY**”.

Por todo lo expuesto solicito a usted acceder a mi pedido.

Trujillo, 22 de Febrero del 2018

JORGE CARLOS REQUEJO CHILCÓN
DNI N⁰ 46356265