

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**“CÁNCER CERVICOUTERINO: SOBREVIDA EN MUJERES
BENEFICIARIAS DE LA PROVINCIA DE SAN ANTONIO.
AÑO 1997-2007”**

MAURICIO ENRIQUE LAZCANO HERRERA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

PROFESOR GUIA DE TESIS: DRA. VALERIA STUARDO ÁVILA

Santiago, 28 de Abril 2015

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Por este medio certifico que el proyecto de tesis titulado:

“CÁNCER CERVICOUTERINO: SOBREVIDA DE MUJERES BENEFICIARIAS DE LA PROVINCIA DE SAN ANTONIO. AÑO 1997-2007”

Que se presenta para optar al Grado de Magíster en Salud Pública. Mención Epidemiología, Escuela de Salud Pública Dr. Salvador Allende G. Universidad de Chile, no ha sido publicada previamente.

Declaro que la investigación es original, ya que sus contenidos son producto de mi directa contribución intelectual. Todos los datos y las referencias a materiales ya publicados están debidamente identificados con su respectivo crédito e incluidos en las notas bibliográficas y en las citas que se destacan como tal y, en los casos que así lo requieran, cuento con las debidas autorizaciones de quienes poseen los derechos patrimoniales.

Para constancia de lo anteriormente expuesto, se firma esta declaración a los 28 días, del mes de Abril, del año 2015, en la ciudad de Santiago.

Nombre

Firma

AGRADECIMIENTOS

Ha finalizado un proceso y nuevos desafíos esperan, el camino recorrido para concluir esta investigación ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas a las cuales doy los más sinceros agradecimientos.

En primera instancia agradezco a mi tutora Dra. Valeria Stuardo por la confianza y apoyo entregada para finalizar el proceso de tesis, Dra. Ana Pereira quien me guio mi trabajo en los primeros año, Profesor Gabriel Cavada quien ha sido un pilar permanente con su apoyo cada vez que lo solicite.

Considero que cada uno de los docentes con quienes compartí durante estos años, ha derrochado sabiduría y se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro. Sencillo no ha sido el proceso, pero gracias a las ganas de transmitirme sus conocimientos y dedicación que los ha regido, he logrado importantes objetivos como culminar el desarrollo de mi tesis

También deseo agradecer a la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile y los miembros de su equipo, que me animaron en cada etapa de la formación de Magister.

Estoy muy agradecido del Servicio de Salud Valparaíso - San Antonio quienes confiaron y patrocinaron mi postulación al Mag. Salud Pública, La Ilustre Municipalidad de San Antonio y el departamento de salud quienes colaboraron y facilitaron mi proceso de aprendizaje en especial Dr. José Luis Hernandez.

Agradezco a las instituciones que me proporcionaron los conjuntos de datos para la investigación, Ministerio de Salud, FONASA, Reg. Civil e identificación, Hospital Claudio Vicuña San Antonio y Hospital Carlos Van Buren, Mideplan,

Of. Provincial de educación, Unidad Sistema de Información geográfica de la IMSA, así como a los miembros de estas instituciones que sin su apoyo y amabilidad yo no habría sido capaz de llevar a cabo esta investigación. Particularmente doy las gracias a la, Dra. Danuta Rajs, Dr. Alfonso Fuentes.

Me gustaría por último, un agradecimiento especial a mi familia, mis padres Carlos y Susana que me han formado para saber cómo luchar y salir victorioso ante las diversas adversidades de la vida. Muchos años después, sus enseñanzas no cesan, y aquí estoy, con un nuevo logro exitosamente conseguido, mi proyecto de tesis. A Mi esposa Graciela quien ha sido fundamental con su apoyo en los momentos más difíciles de mis estudios, quien me ayudo a disfrutar y reír en todo estos años de estudios y me enseñó a mirar los problemas como fortalezas y desafíos.

"Cuando se nace pobre, estudiar es el mayor acto de rebeldía contra el sistema.

El saber rompe las cadenas de la esclavitud".

Tomás Bulat:

ABREVIACIONES

Aco	Anticoncepción Hormonal
AL y C	América Latina y el Caribe
APS	Atención Primaria de Salud
AUGE	Acceso Universal Garantías Explicitas
AVAD	Años de Vida Ajustados por discapacidad
AVPP	Años De Vida Potencialmente Perdidos
Bq	Braquiterapia
CaCu	Cáncer Cervicouterino
CIS	Carcinoma in Situ
CNI	“Razón Social Única”. Número de Identificación Única en Chile.
DEIS	Departamento de estadística e información en salud
FIGO	Federación Internacional Ginecología Obstetricia
FONASA	Fondo Nacional De Salud
GES	Garantías Explícitas En Salud
VPH	Virus Papiloma Humano
HR	Hazard Ratios
IARC	International Agency For Research On Cancer
ICO	Instituto Catalán de Oncología
IC	Intervalo de Confianza
ITS	Infección de Transmisión sexual
Minsal	Ministerio De Salud

NCI	National Cancer Institute
NIE	Neoplasia Intraepitelial
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial De La Salud
OPS	Organización Panamericana De La Salud
Pap	Examen Papanicolaou
Qm	Quimioterapia
Rd	Radioterapia
R-Qt	Radioquimioterapia
RNM	Resonancia Nuclear magnética
RR	Razón de riesgo
SIG	Sistema de Información Geográfica
SSVSA	Servicio de salud Valparaíso – San Antonio
Sv	Sobrevida
TAC	Tomografía axial computarizada
TIEE	Tasa incidencia estratificada por edad
TMEE	Tasa mortalidad estratificada por edad
UPC	Unidad de Patología Cervical
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

Antecedentes: El Cáncer Cervicouterino (CaCu) sigue siendo un problema de salud pública, a nivel mundial se ubica en el séptimo lugar en la frecuencia global y la tercera causa de cáncer en las mujeres. En nuestro país en el sistema público de salud se producen anualmente alrededor de 1441 casos nuevos de cáncer invasor de cuello uterino, con una incidencia ajustada por edad de 12,4x100 mil mujeres beneficiarias mayores de 15 años y una tasa de mortalidad de 7,6x100 mil mujeres.

Objetivo: Estimar la sobrevida por Cáncer Cervicouterino (CaCu) y sus factores pronósticos en mujeres beneficiarias del programa en sistema público de salud en la provincia de San Antonio en el periodo 1997-2007.

Material y Método: el estudio correspondió una de una cohorte histórica de mujeres con casos incidentes de Cáncer Cervicouterino , beneficiarias del Servicio de Salud Valparaíso – San Antonio (SSVSA) que residían en la provincia de San Antonio, entre los años 1997-2007.

Resultados: se estudió a 143 mujeres, la edad promedio 51,7 años (DS 14,4 años), en el grupo de 20 a 64 años se encontró el 78% de los casos, el 49,7% de las mujeres nunca se realizó Pap y el 32,9% de las mujeres con Pap lo mantenía vigente. La causa de consulta en la cual se tomó la citología que da inicio al estudio en un 69% lo hace por molestias y síntomas de origen ginecológico, de estas citologías un 57,2% correspondieron a lesiones de alto grado y probables carcinoma. La sospecha clínica como causa de referencia a UPC correspondió a 59,4%. El 54,6 % de los casos se encontró en estadios precoces, el 81,8% de las beneficiarias realizó tratamiento con fines curativos. La sobrevida a 3 años fue de 62%, IC 95% [53 - 69] y a 10 años de 51%, IC 95% [42-60]; según estadio de la

enfermedad encontramos que la sobrevida para estadio I fue 91%, IC 95% [76-97] y para el estadio III fue de 32 %, IC 95% [20 - 44]. Los factores de riesgo correspondieron al estadio III, HR 2,91 ,IC 95% [1,28-6,68] ,los asociadas al tumor como lo son el tamaño tumoral superior a 4 cm, HR 15,2, IC 95% [2,40-4,10] y compromiso de vagina y parametrios, HR 9,43, IC 95% [2,13 - 41.76] ,finalmente las variables pronosticas asociadas al tratamiento fueron , no finalizar el tratamiento propuesto por el comité oncológico, HR 9.88, IC 95% [4.77 - 20.46] y una mala respuesta final al tratamiento, HR 15.84, IC 95% [7.74-32.42] **Conclusión:** La sobrevida se correlaciona directamente con el estadio clínico en el momento del diagnóstico, tamaño tumor y la respuesta final al tratamiento. Es independiente de variables socio demográficas.

Palabras claves: *Cáncer Cervicouterino, estadio, sobrevida.*

ABSTRACT

Background: Cervical Cancer (CC) remains a major public health problem worldwide; it is located in seventh place in the overall frequency and the third leading cause of cancer in women. In our country in the public health system there are about 1441 new cases of invasive cervical cancer produced annually with an age-adjusted incidence of 12,4 x100.000 over 15 year old women beneficiaries and a mortality rate of 7,6x100.000 women. To estimate survival factors for Cervical Cancer (CC) and its forecasts for women beneficiaries in the public health system in the province of San Antonio in 1997-2007.

Material and Methods: The study corresponded one of a cohort of women with incident cases of Cervical Cancer benefiting Health Service Valparaiso - San Antonio (SSVSA) residing in the province of San Antonio, between the years 1997-2007.

Results: We studied 143 women, mean age 51.7 years (SD 14.4 years) in the group of 20-64 years, 78% of cases are found, 49.7% of women never performed Pap and 32.9% of women with Pap kept current. The cause of consultation in which cytology that started the study by 69% do so by discomfort and symptoms of gynaecologic origin of these smears took a 57.2% were high-grade lesions and probable carcinoma. Clinical suspicion as a reference because UPC corresponded to 59.4%. 54.6% of cases found in early stages, 81.8% of the beneficiaries did treatment with curative intent. The 3-year survival was 62%, 95% [53-69] and 10 years of 51%, 95% [42-60]; by stage of disease it was found that survival for stage I was 91%, IC 95% [76 -97] and for stage III was 32 %, IC 95% [20 - 44] .The risk factors corresponded to stage III, 2,91 ,IC 95% [1,3 - 6,7] ,those associated with the tumour such as greater than 4 cm tumour size, HR 15.2, 95% CI [2.4 - 4.1] and commitment vagina and parametrium, HR 9.43, 95% CI [2, 13 - 41.76] finally the prognostic variables associated with treatment were not finalize proposed by the oncology committee, HR 9.88, 95% CI [4.77 Treatment - 20.46] and a final poor response to treatment, HR 15.84, 95% CI [7.74-32.42] Conclusion: The survival is directly correlated with the clinical stage at diagnosis, tumour size and the final response to treatment. It is independent of socio demographic variables.

Keywords: Cervical Cancer, stage, survival.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL CÁNCER CERVICOUTERINO: INCIDENCIA, MORTALIDAD Y CARGA DE ENFERMEDAD.....	4
2.1.1 Incidencia.....	4
2.1.2 Mortalidad por Tumor Maligno del Cuello del Útero en Chile.....	6
2.1.3 Carga Enfermedad asociada al Cáncer Cervicouterino en Chile.....	8
2.2 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y FACTORES DE RIESGO.....	8
2.2.1 Historia natural - Patogenia	9
2.2.2 Prevalencia infección por VPH.....	13
2.2.3 Factores de riesgo de Cáncer de Cervicouterino.....	17
2.3 PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO.....	21
2.3.1 Cobertura del programa.....	23
2.4 CLASIFICACIÓN FIGO CÁNCER CERVICOUTERINO.....	23
2.5 FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO Y SOBREVIVENCIA DEL CACU.....	26
2.5.1 Estadio Clínico.....	26
2.5.2 Tamaño Tumoral y extensión pelviana.....	27
2.5.3 Tipo Histológico.....	28
2.5.4 Nivel Socioeconómico, escolaridad, raza, área de residencia y edad.....	29
2.5.5 Tratamiento y Pronóstico.....	30
3. JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO.....	34
4. OBJETIVOS	36
4.1 OBJETIVO GENERAL	36
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
5. METODOLOGÍA	37
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	37
5.2 DESCRIPCIÓN ÁREA DE ESTUDIO	37
5.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	38
5.3.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	38
5.3.2 Periodo de reclutamiento y Seguimiento.....	38
5.4 VARIABLES DE ESTUDIO.....	39

5.4.1	Variable dependiente:	39
5.4.2	Variables independientes:	39
5.5	FUENTES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN PARA CONFORMAR LA COHORTE DE ESTUDIO.....	41
5.5.1	Fuentes principales para detección de casos incidente.	42
5.5.2	Fuentes de datos para variables de exposición y confusoras.	43
5.5.3	Determinación de beneficiarios del sistema público de salud.	44
5.5.4	Fuentes de datos para determinar fecha y causa de defunción	44
5.5.5	Fuente de información para trabajo de Información Geográfica	45
5.5.6	Procedimiento de unión de base de datos y generación de base única	45
5.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
5.6.1	Análisis de sobrevida y distribución de Weibull	46
6.	ASPECTOS ÉTICOS	48
7.	RESULTADOS	50
7.1	DESCRIPCIÓN DE MUJERES INCLUIDAS: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTECEDENTES DE TABAQUISMO Y GINECO OBSTÉTRICOS.	50
7.1.1	Características sociodemográficas	51
7.1.2	Análisis hábito tabáquico	54
7.1.3	Antecedentes Gineco obstétricos	55
7.2	HISTORIA DE TAMIZAJE: ANÁLISIS DE CITOLOGÍAS DE LAS MUJERES EN ESTUDIO.	57
7.3	ANÁLISIS ANTECEDENTES ESTUDIOS HISTOLÓGICOS Y MANEJO ONCOLOGÍA	58
7.4	ANÁLISIS DE SOBREVIDA	61
7.5	FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD POR CÁNCER CERVICOUTERINO	62
7.5.1	Tamizaje	62
7.5.2	Factores Tumorales	63
7.5.3	Factores asociados a tratamiento	66
8.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	68
8.1	PRINCIPALES RESULTADOS OBSERVADOS	68
8.2	ANÁLISIS DE LA LITERATURA INTERNACIONAL Y NACIONAL A LA LUZ DE LOS RESULTADOS	71
8.2.1	Covariables estudias: factores sociodemográficos y tamizaje	71
8.2.2	Sobrevida General	72
8.2.3	Sobrevida en relación a tamizaje	73
8.2.4	Sobrevida a factores tumorales	75
8.2.5	Tratamiento y manejo Oncológico	77

8.3 FORTALEZAS.....	79
8.4 LIMITACIONES	79
8.5 IMPLICANCIAS EN SALUD PÚBLICA Y TOMA DE DECISIONES	82
8.6 CONCLUSIONES	84
9. BIBLIOGRAFIA.....	87
10. ANEXOS.....	100

INDICE DE TABLAS

Tabla 01 Cuadro comparativo de Lesiones Histopatológicas de células escamosas	
Anormales de cuello de útero.....	10
Tabla 02 Prevalencia de Virus Papiloma Humano según grupo de edad. Mujeres	
Chilenas 2003	16
Tabla 03 Nomenclatura FIGO.2009.	25
Tabla 04 Estimaciones del riesgo relativo de muerte en ensayos clínicos de	
Quimioterapia concurrente y Radioterapia.	31
Tabla 05 Casos excluidos del estudio.	50
Tabla 06 Características Sociodemográficas de Mujeres estudiadas. Provincia de San	
Antonio 1997-2007.	52
Tabla 07 Hábito tabáquico de Mujeres estudiadas. Provincia de San Antonio 1997-2007	54
Tabla 08 Antecedentes Gineco- Obstétricos de mujeres estudiadas.1997-2007.....	56
Tabla 09 Antecedentes de Citologías de las beneficiarias en estudio.1997-2007	57
Tabla 10 Estudio histopatológico y Etapificación de las beneficiarias.1997-2007.....	59
Tabla 11 Manejo y Tratamiento de las beneficiarias del estudio. 1997-2007.....	60
Tabla 12 Recibida de Tumor en beneficiarias que recibieron Tratamiento. 1997-2007	60
Tabla 13 Tabla de Vida de mujeres con CaCu, Prov. San Antonio 1997-2007.....	61
Tabla 14 Razón de riesgo para los factores pronósticos asociados al tamizajes.....	63
Tabla 15 Razón de riesgo para los factores pronósticos asociados a tumorales	64
Tabla 16 Sobrevida de las mujeres con CaCu, según estadio.....	64
Tabla 17 Razón de riesgo para los factores pronósticos asociados a tratamiento.....	66

INDICE DE FIGURAS

Fig.01 Etapas importantes en la carcinogénesis cervical	12
Fig.02 Prevalencia del Virus Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH AR) por grupos de edad entre 955 mujeres. Santiago, Chile, 2000... ..	15
Fig.03 Prevalencia del Virus Papiloma Humano de Bajo Riesgo (VPH BR) por grupos de edad entre 955 mujeres. Santiago, Chile, 2000.	11
Fig.04 Estimación de sobrevida CaCu. Provincia de San Antonio.1997- 2007	61
Fig.05 Sobrevida según, antecedente de Historia de Pap previos	62
Fig.06 Sobrevida según, causa der referencia a UPC	62
Fig.07 Sobrevida según, características de diferenciación de la Biopsia	65
Fig.08 Sobrevida según, estadio clínico	65
Fig.09 Sobrevida según, tamaño tumoral.....	65
Fig.10 Sobrevida según, compromiso vagina y parametrios.....	65
Fig.11 Sobrevida según, realiza tratamiento	67
Fig.12 Sobrevida según, finaliza tratamiento	67
Fig.13 Sobrevida según, respuesta final al tratamiento.....	67

INDICE ANEXO

Autorizaciones del estudio	100
Tabla 01 Clasificación Internacional De Enfermedades 10º Cie 10º Revisión	105
Tabla 02 Codificación Clínica CIE-9.Para Sistema Nacional de Salud	105
Tabla 03 Códigos Citodiagnostico.....	105
Tabla 04 Operacionalización de variables	106
Tabla 05 Variables de estudio	110
Fig.01 Procedimiento para detección de casos CaCu.....	114
Fig.02 Procedimiento para corroborar detección de defunciones por CaCu	115
Fig.03 Procedimiento para recolectar datos de factores socio-económicos.....	115
Fig.04 Procedimiento para generación base única para el estudio	116
Fig.05 Modelo Detección Citología Índice	116

1. INTRODUCCIÓN

El Cáncer Cervicouterino (CaCu) sigue siendo un problema de salud pública, a nivel mundial, se ubica en el séptimo lugar en la frecuencia global y la tercera causa de cáncer en mujeres. Las mayores tasas de incidencia ajustadas por edad (TIEE) se observan en África oriental y occidental (superior a 30 x100 mil mujeres), África del Sur (26,8x100 mil mujeres), Asia Sur-Central (24,6 x100 mil mujeres), América del Sur y África Meridional (23,9 y 23,0 x100 mil mujeres respectivamente). Las cifras más bajas corresponden a Asia Occidental, América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y Finlandia con cifras de TIEE menor de 6 x100 mil mujeres. ^(1, 2)

A escala mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es la segunda causa de muerte. Para el año 2012 se le atribuyeron 8,2 millones (13%) de defunciones ocurridas en todo el mundo, de las cuales el CaCu fue responsable de 275.000⁽³⁾, para igual año en América Latina y el Caribe (AL y C) fallecieron 35.600 mujeres.⁽⁴⁾ Se estima que alrededor del 88% de las muertes se producen en los países en desarrollo. En nuestra región la mortalidad es 7 veces más altas al compararla con regiones desarrolladas, dejando en evidencia las enormes desigualdades en salud.⁽⁴⁾

En nuestro país en el sistema público de salud se producen anualmente alrededor de 1500 casos nuevos de cáncer invasor de cuello uterino, de acuerdo a cifras publicadas por la “Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer” (IARC) el año 2012 la TIEE fue de 14,4 x100 mil mujeres beneficiarias mayores de 15 años. y la tasa de mortalidad ajustada por edad (TMEE) de un 6,6 x100 mil

mujeres,⁽¹⁾ estimándose una cantidad de años de vida potencialmente perdidos de 129 x100 mil mujeres, constituyéndose en la primera causa de defunciones por cáncer en el grupo entre 20 a 44 años.^(5, 6)

En Chile desde el año 1966 se desarrolló los primeros esfuerzos en la prevención del CaCu a través de un convenio con la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y el apoyo de la OPS/OMS. En el año 1987 el Ministerio de Salud (Minsal), establece el “Programa Nacional Pesquisa y Control del Cáncer Cervicouterino” cuyo objetivo es disminuir la tasa de mortalidad e incidencia por cáncer invasor a través de la detección en etapas pre invasoras, tratamientos adecuados y oportunos⁽⁷⁾. Algunos hitos del programa han sido el aumento progresivo de la cobertura de examen Papanicolaou (Pap) en el grupo de mujeres de 25 a 64 años, desde un 26% el año 1990 a un 59% el año 2011, cifras aún por debajo del óptimo de las recomendaciones de la OPS/OMS, sustentada en la experiencia de programas exitosos, donde se debería alcanzar y mantener una cobertura de un 80% en la población de riesgo.⁽⁶⁾ Además la reducción de la tasa de mortalidad por CaCu en los grupos definidos como de alto riesgo (35 a 64 años) donde entre el año 1987 y el 2010 la reducción de la tasa observada de mortalidad alcanzó el 69,5%, con cifras que van de 26,8 a un 8,2 x100 mil mujeres⁽⁶⁾.

Otro aspecto es el manejo clínico de la enfermedad, determinado por tratamientos oportunos, adecuados y de calidad a fin de poder mejorar el pronóstico y sobrevida de las mujeres con CaCu. Según lo establecido por la “Federación Internacional Ginecología Obstetricia” (FIGO) la etapificación y tamaño tumoral, está directamente asociado con el riesgo de recurrencia y sobrevida global, estimándose una sobrevida superior al 80% cuando la detección se realiza en

estadios precoces (I-II)⁽⁸⁾. En países que tienen programas organizados para la detección precoz de la enfermedad, la sobrevida global alcanza cifras de un 70% a los 5 años de seguimiento, en tantos países, que no cuentan con ellos la sobrevida no supera el 50 %^(9, 10).

Según la evaluación del Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino año 2012, el 66,9% de los casos de CaCu que se producen en el sistema público de salud fueron detectados en estadio precoces⁽⁹⁾. La evidencia clínica nacional nos muestra cifras de sobrevida según estadio, de un 73,14 % para la etapa IB2 y 67,69 % para la etapa IIB, coincidentes con la literatura internacional^(11, 12), la tasa de mortalidad observada a nivel país es del 7,6 x100 mil mujeres, siendo el SSVSA el que el que presenta la tasa más alta de mortalidad por este tipo de cáncer en el país 12,7 x100 mil mujeres y una cobertura de Pap inferior al 70 %⁽⁹⁾.

Considerando los aspectos antes señalados y comprendiendo la importancia de contar con estudios que muestren la realidad local del CaCu en la provincia de San Antonio, el propósito del presente estudio es conocer la sobrevida de mujeres beneficiarias con Cáncer Cervicouterino invasor de la provincia de San Antonio y sus factores pronósticos en el periodo 1997 - 2007.

2. MARCO TEÓRICO

El CaCu es un tumor maligno que afecta a las células del cuello uterino, ya sea del exocervix como endocervix. El Virus Papiloma Humano (VPH), el cual se transmite por vía sexual, es la causa necesaria para el desarrollo de éste cáncer, además se han identificado virus específicos, tales como 16 y 18, que presentan un mayor riesgo para el desarrollo del CaCu. Existen otros factores como la alta paridad, el inicio temprano de relaciones sexuales, la coinfección por VIH y número de parejas sexuales, que facilitan la infección por VPH incrementado el riesgo de CaCu⁽¹³⁾.

2.1 Aspectos Epidemiológicos del Cáncer Cervicouterino: Incidencia, mortalidad y carga de enfermedad

2.1.1 Incidencia

De acuerdo a la IARC 2012 ⁽¹⁾, a nivel mundial el CaCu es el tercer tipo de cáncer más común en las mujeres, y el séptimo a nivel general, con una estimación de 528.000 nuevos casos el año 2012. Al igual que con el cáncer de hígado, una gran mayoría (alrededor del 85%) de la carga mundial se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos. La tasa incidencia ajustada por edad (TIEE) a nivel mundial se estima el año 2012 en 14 x100 mil mujeres.

En los países desarrollados se ha observado tendencias decrecientes de la tasa de incidencia, desde mediados de los años setenta hasta la actualidad: en general, los países de Europa occidental, Norte América y Australia tienen

actualmente tasas de incidencia que varían entre 5 a 10 x100 mil mujeres, mientras que en los países en desarrollo todavía se mantienen tasas de incidencia altas⁽¹⁾.

Regiones de alto riesgo, TIEE estimadas de más de 30 x100 mil mujeres, incluyen África del Este (42,7 x100 mil mujeres), Melanesia (33,3 x100 mil mujeres), Sur (31,5 x100 mil mujeres) y Oriente de África (30,6 x100 mil mujeres). Las TIEE son más bajas de Australia / Nueva Zelanda (5,5 x100 mil mujeres) y Asia occidental (4.4 x100 mil mujeres), Israel (2,4 x100 mil mujeres) y Egipto (2,1 x100 mil mujeres)⁽²⁾.

En América Latina y el Caribe, es la tercera neoplasia maligna más frecuente, y la segunda en las mujeres, de acuerdo a estimaciones de la IARC se produjeron el año 2012 alrededor de 68.300 nuevos casos, con una TIEE de 24 x 100 mil mujeres⁽⁴⁾. Las tasas de incidencia para CaCu publicadas ubican a Chile como el país con las tasas de incidencia más bajas en América del Sur⁽¹⁾.

A nivel nacional la incidencia estimada por la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud de Chile, con datos reportados en los 28 Servicios de Salud del Sistema Público, indica que en el año 2012 se produjeron aproximadamente 1441 casos nuevos⁽⁶⁾, de acuerdo a cifras publicadas por la IARC 2012, da cuenta de una incidencia bruta de 17,4 x100 mil mujeres y TIEE de 12,4 x 100 mil mujeres⁽¹⁾. La distribución por etapas, según clasificación FIGO de los casos diagnosticados muestra que el 69,9% de ellos se encuentra en etapas precoces (I y II) y el 7,7% en etapa IV⁽⁶⁾. Cabe destacar que estos casos pueden subestimar el total nacional ya que algunos beneficiarios FONASA podrían atenderse en el sector privado⁽⁶⁾.

A la fecha en Chile existen tres registros poblacionales de Cáncer, uno en la Región de los Ríos, de la Región del Bio Bío y otro en Antofagasta. Según el informe

de los registros poblacionales de Cáncer del quinquenio 2003 - 2007, publicado por el Ministerio de Salud, TIEE de CaCu invasor es de 13 x100 mil mujeres, lo que equivale aproximadamente a 903 casos en la población total de las mujeres beneficiarias⁽⁶⁾.

2.1.2 Mortalidad por Tumor Maligno del Cuello del Útero en Chile

El cáncer como entidad general se ubica entre las cuatro primeras causas de mortalidad en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares, la OMS estima que para el año 2012 en el mundo ocurrieron cerca de 4 millones de defunciones por esta causa, de las cuales el 75% ocurren en países de nivel bajo y medio de ingresos⁽³⁾.

De acuerdo a cifras de la IARC el año 2012 se estima que hubo 266.000 muertes por cáncer Cervicouterino en todo el mundo, representando el 7,5% de todas las muertes por cáncer femenino. La tasa mortalidad observada por CaCu corresponde a 8,2 x100 mil mujeres y la TMEE 6,8 x100 mil mujeres respectivamente a nivel mundial (cifras que van de 0,3 x100 mil mujeres en países desarrollados a 49,9 x100 mil mujeres en menos desarrollados)⁽²⁾

Casi nueve de cada diez (87%) muertes por CaCu se producen en las regiones menos desarrolladas. La mortalidad observada varía 18 veces entre las diferentes regiones del mundo, con tasas que van desde menos de 2 x100 mil mujeres en Asia Occidental, Europa Occidental y Australia / Nueva Zelanda a más de 20 x 100 mil mujeres en Melanesia (20,6 x100 mil mujeres), centro y este África con cifras que van (22,2 x100 mil mujeres y 27,6 x100 mil mujeres) respectivamente.^(1, 14, 15).

Para Latino América y el Caribe la tendencia de la mortalidad en los últimos años ha permanecido alta, reflejando principalmente su estrecha relación con la

pobreza, inequidades en salud y la ausencia o ineficiencia de programas de tamizaje.^(4, 15, 16) Además se puede apreciar como al interior de los países latinoamericanos, se encuentra gran variabilidad en las tasas de mortalidad entre sus regiones, por ejemplo las regiones extremas del norte y sur de Argentina, el sur de México y regiones centro-orientales de Colombia, presentan tasas significativamente más elevadas que otras regiones del mismo país, y estas regiones tienen como denominador común condiciones sociales y económicas más deficientes que el resto del país.⁽¹⁷⁾

Magnitud del problema en Chile: El Cáncer Cervicouterino es la 2° causa de muerte por cáncer en mujeres de edad reproductiva. La Tasa de mortalidad es de 7,6 x100 mil mujeres, tasa cuatro veces mayor que la de los países desarrollados, y con una marcada y regresiva estratificación social, se estima que en el año 2012 se produjeron 734 defunciones por esta causa.⁽⁶⁾

Las Tasas ajustadas, muestran una Tasa de < 2 x100 mil mujeres educación media completa y > 12 x100 mil mujeres en aquellas con menos de 8 años de escolaridad. En nuestro país ocurre una alta variabilidad entre los servicios de salud/ regiones, desde 5,4 x100 mil en la RM a 10,1 x100 mil en la IX Región.⁽⁶⁾

En el informe 2011 de la “Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos” (OCDE), Chile aparece con una TME de 7,5 x100 mil mujeres, lejos de países como Finlandia que aparecen en el mismo informe y que presentan tasas de 1,2 x100 mil mujeres⁽¹⁵⁾.

2.1.3 Carga Enfermedad asociada al Cáncer Cervicouterino en Chile

Los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) por causa del CaCu en mujeres de 25 a 64 años en el mundo es de más de 2,7 millones de años, de los cuales sólo 0,3 millones ocurren en países desarrollados. En Chile el año 2002 se estimó una tasa AVPP de 129 x100 mil mujeres⁽⁵⁾. Siendo la mayor tasa asignándole una trascendencia social y económica, ya que afecta a mujeres relativamente jóvenes y en edad reproductiva. Sin embargo, es el tumor maligno con mejores posibilidades de pesquisa y tratamiento⁽⁵⁾.

En términos de la carga de enfermedad asociada a años de vida ajustados por discapacidad (AVISA), el CaCu ha sido considerado como una de las causas específicas, en los estudios de carga de enfermedad (Minsal, 1996 y 2004). El primer estudio (Minsal, 1996) da cuenta de que el año 1993 el CaCu, ocupó el lugar N° 15(0,9%) causando 15.628 AVISA. El segundo estudio año 2004 el CaCu causa 5.227 AVISA. ^(5, 18)

2.2 Historia Natural de la enfermedad y factores de riesgo

Desde hace más de 20 años se ha señalado que el Cáncer Cervicouterino se comporta como una enfermedad de transmisión sexual, en la cual el VPH es un agente sexualmente transmitido responsable de la transformación neoplásica en el cuello uterino. Dicha hipótesis ha sido validada, por estudios epidemiológicos donde en el 99.7% de los cánceres de cuello tienen marcadores positivos para VPH. Por lo cual hoy es ampliamente aceptado que el VPH es una causa necesaria para el desarrollo del CaCu^(19, 20).

2.2.1 Historia natural - Patogenia

Los principales pasos en la carcinogénesis cervical incluyen la infección con uno de los subtipos de alto riesgo del VPH, la persistencia viral y la progresión de una infección persistente de pre-cáncer cervical y el cáncer (ver Figura 1). En general, es importante mencionar que una característica principal de CaCu es que se tiene una larga historia natural con lesiones pre-invasoras que si se pesquizan en forma temprana mejora su pronóstico e impiden casos invasivos.

Hay tres sistemas de gradación histológica diferentes para lesiones pre-invasoras en muestras cervicales (ver Tabla 1), dicha situación podría traer dificultades entre interpretaciones y comparaciones entre los estudios, además son propensos a la variabilidad entre observadores, lo que podría ser más común en las lesiones intraepiteliales de bajo grado que en las lesiones de alto grado⁽²¹⁾. Estas clasificaciones se basan en la cantidad de la displasia y el grado de diferenciación en el epitelio ⁽²²⁾. En la NIE I (CIN 1) o displasia leve, 2/3 de la parte superior del epitelio muestra la maduración, mientras que en NIE II (CIN2) o displasia moderada, sólo el tercio superior muestra maduración⁽²³⁾. El sistema de Bethesda fue implementado y modificado en 2001 con el objetivo de tener un sistema internacional de clasificación de lesiones pre-neoplásicas⁽²⁴⁾. Esta clasificación incluye 4 categorías: (i) de células escamosas atípicas, que incluyen atípicas de significado indeterminado (ASCUS), (ii) lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE bajo grado), que incluye el VPH, la displasia leve y NIE I, (iii) escamosas de alto grado lesiones intraepiteliales (LIE alto grado) que corresponden a la displasia moderada a, NIE II (CIN2) / NIE III (CIN3), y (iv) el carcinoma de células escamosas grave.

Tabla 1: Cuadro comparativo de Lesiones Histopatológicas de células escamosas Anormales de cuello de útero

DISPLASIA/CIS Años 49-69	¿HPV?	DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODERADA	DISPLASIA GRAVE	CIS
CIN-NIC (Richart) Años 69-89	HPV (1976)	CIN-NIC 1	CIN-NIC 2	CIN-NIC 3	
SIL-LIP (Bethesda) Desde 1989	SIL-LIP BAJO GRADO (L-SIL)		SIL-LIP ALTO GRADO (H-SIL)		

Fuente: IARC Manuales de Prevención del Cáncer: detección de cáncer de cuello uterino. Volumen 10.

El VPH es un ADN circular largo de 800 pares de bases cubierto por una cubierta de proteína de dos moléculas (L1 y L2). Tiene 6 proteínas tempranas, E1, E3, E4-7, que son necesarios para la replicación del virus (formar nuevos virus en las células infectadas).

Una región reguladora (URR) de 100 pares de bases contiene un elemento cis-, necesario para la regulación de la expresión génica, la replicación de nuevo virus [\(25\)](#). Para entender el papel del VPH en el proceso de carcinogénesis de CaCu, es necesario estudiar el ciclo de VPH. Cuando las partículas virales están en contacto con el estrato basal necesitan entrar en las células epiteliales madres para mantener la infección. Para este proceso las proteínas E1 y E2 son esenciales para el inicio de la replicación del virus. No está claro, pero hay pruebas que sugieren que la persistencia de VPH se produce mediante la mantención de la infección en el epitelio de células basales, con una tasa muy baja de replicación viral [\(26\)](#). Luego, a medida que las células maduran hacia la superficie, se produce la liberación de VPH al medio ambiente. Otras dos proteínas esenciales para la replicación son E6

y E7, y se sabe que el VPH de alto riesgo y el VPH de bajo riesgo difieren en la cantidad de estas proteínas⁽²⁵⁾.

La zona de transformación cervical (zona donde ocurre metaplasia escamosa de las células columnares), es particularmente susceptible a la carcinogénesis del VPH. Como se muestra en la figura 1 la persistencia de la infección por VPH en el epitelio metaplásico es necesario para desarrollar CaCu ⁽²⁷⁾. Si la infección por el VPH persiste durante varios años, progresará a hallazgos citológicos moderados antes de progresar a neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIE III)⁽²⁸⁾ y el cáncer invasivo en última instancia. La persistencia de HPV es crucial para el desarrollo de las lesiones pre-invasivas e invasivas, pero la persistencia es poco común en comparación con la erradicación⁽²⁹⁾. Subtipos oncogénicos de VPH tienden a persistir más que los subtipos no-oncogénicos. Un estudio realizado en 1500 mujeres de 18 a 35 años demostró que la persistencia - definida por 2 o más pruebas positivas consecutivas durante el período de estudio (18 meses) - fue del 59,5% y el 80% en los tipos oncogénicos y 14,3 - 33% en los tipos no oncogénicos ⁽³⁰⁾. En la cohorte de Guanacaste (cohorte de 10.000 mujeres en Costa Rica), la persistencia del VPH parece aumentar con la edad en las mujeres que tenían una infección por HPV prevalentes. Después de 6 años de seguimiento pasivo, el 5,1% de las mujeres entre 18 a 25 años al inicio del estudio, fueron VPH positivos tenía una infección por VPH carcinogénico persistente.

La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen espontáneamente; 90 % de las infecciones por VPH regresan dentro de 2 años ⁽³¹⁾. La mediana de tiempo va entre 6 -12 meses⁽²⁹⁾, pero es más largo para los subtipos oncogénicos ⁽³⁰⁾. Se han propuesto dos mecanismos: la infección por VPH puede i) se ha eliminado por

completo por el sistema inmune mediada por células o ii) puede ser suprimida en una latencia a largo plazo⁽²⁹⁾. Es difícil reconocer si la reaparición del mismo genotipo es una nueva infección o re-aparición de un latente ⁽²⁸⁾. El intervalo de tiempo para que una infección por el VPH progrese a lesión NIE III y luego a un CaCu invasivo es mayor de 20 a 25 años ⁽³²⁾. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que el tiempo entre el VPH y lesión pre-invasiva es mucho más corto que el tiempo entre la lesión pre-invasiva y el cáncer invasivo ⁽²⁶⁾. La mayoría de las lesiones NIE III progresarán a cáncer invasivo (hasta el 70% y la tasa de regresión hasta 32%), dando tiempo para la detección y el tratamiento de estas lesiones temprana a través tamizaje, además se estima que el riesgo relativo de progresión es 4,2 veces mayor, comparada con la tasa de progresión de la NIE II ⁽²⁸⁾. Figura 1 resume la historia natural de la infección por VPH y el progreso de CaCu.

Figura 1: Etapas importantes en la carcinogénesis cervical

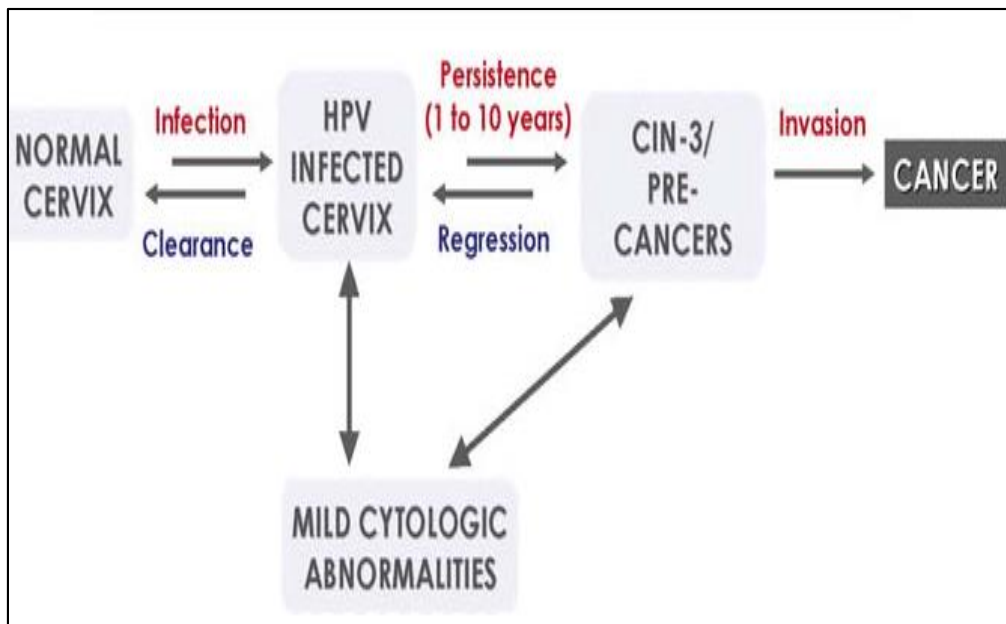


Figura extraída de: Moscicki, 2006

2.2.2 Prevalencia infección por VPH

Está bien establecido que el Virus del Papiloma Humano (VPH) es una causa necesaria de CaCu. Un estudio realizado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), que analizó centralmente 1.000 biopsias congeladas de CaCu de 22 países en todo el mundo (cada país proporciona 50 biopsias CaCu) utilizando un protocolo estandarizado común para revisar su histopatología y la misma técnica de PCR para la detección de ADN de VPH mostro que 99,7% de las muestras eran de VPH positiva⁽³³⁾. Estudios posteriores han apoyado esta observación. Un meta-análisis llevado a cabo en 2002 y sobre la base de 8.594 casos diagnosticados de CaCu en todo el mundo (6,9% en África, 32% en Europa, 13% en América del Norte / Australia, 32% en Asia y 17% en Sudamérica / Centroamérica) mostró que la prevalencia de VPH en muestras de carcinoma de células escamosas fue 87,6% en todo el mundo (rango 79 – 88 % dentro de las regiones) ⁽³⁴⁾. Posteriormente la actualización de este meta-análisis mediante la adición de los datos de los estudios publicados en el período 2002-2006, mostro una prevalencia del VPH en muestras de CaCu (incluyendo muestras de carcinomas escamosos y adenocarcinomas) de un 87%(con rangos entre 86% al 94% según la región del mundo).

Varios estudios internacionales de casos y controles, así como los realizados por la IARC, han demostrado que las mujeres con una muestra de ADN de VPH cervical positivo tienen un mayor riesgo 50-80 veces mayor de desarrollar CaCu que las mujeres que son negativa para el ADN del VPH ⁽²⁰⁾. Más de 100 sub-tipos de HPV han sido identificados, pero sólo alrededor del 40 infectan el tracto genital, principalmente a través de la transmisión sexual. Estos pueden ser clasificados

como de bajo riesgo (o no oncogénicos) subtipos (por ejemplo, el VPH 6 y 11 están relacionados principalmente a las verrugas genitales) y de alto riesgo (oncogénicos)⁽²⁶⁾. El subtipo más común a nivel mundial es el VPH 16, seguido por el VPH 18, HPV 31, HPV 58 y HPV 52. Estos 5 subtipos representan el 50% de todas las infecciones por VPH ⁽³¹⁾. El HPV 16 y HPV 18 corresponden al 32% del total de la citología normal⁽³⁵⁾ pero, además adquieren una mayor importancia ya que corresponden a los subtipos que abarcan dos tercios de todos los CaCu invasores⁽³⁵⁾. Después de VPH subtipos 16 y 18, los seis subtipos más comunes en todo el mundo son, de mayor a menor prevalencia, 33, 45, 31, 58, 52 y 35 [13, 18]; éstas representan un 20% adicional de CaCu en todo el mundo⁽³¹⁾.

Dos grandes estudios han estimado la prevalencia del VPH en muestras representativas de las mujeres con resultados citológicos normales. La primera se llevó a cabo por las encuestas de prevalencia del VPH IARC Grupo de Estudio y se basó en muestras seleccionadas al azar de las mujeres en 13 zonas geográficas situadas en 11 países (los porcentajes de participación variaron de 48% a 94%). La prueba del VPH se realizó mediante técnica PCR ⁽³⁶⁾. El segundo realizado por Sanjosé et al. (2007) y fue un meta-análisis de los datos de 78 estudios publicados durante 1995-2005, con una muestra total de 157.879 mujeres con citología normal residentes en 15 regiones del mundo. Todos los estudios seleccionados utilizaron técnicas basadas en la PCR o captura de híbridos de alto riesgo 2 (HC2) para la prueba de VPH ⁽³⁵⁾. Los resultados tanto la IARC como los aportados por el estudio de meta-análisis informo de una estimación de la prevalencia del VPH en todo el mundo similar, 10,5 %, IC 95% [9,9 % - 11,0%] en el estudio de la IARC y 10,4%, IC 95% [10.2% - 10.7%] en Sanjosé et al.

Estudios en América latina y el caribe han estimado la prevalencia del VPH, siendo más alto (cualquier subtipo) las tasas encontradas en Costa Rica (Guanacaste rural) (26,4%)⁽³⁷⁾ y Paraguay (20%)⁽³⁸⁾ seguido por Colombia (16,5%)⁽³⁹⁾, Argentina (16,6%)⁽⁴⁰⁾, México, 14,5% y Brasil, Sao Paulo (13,9%).

A nivel nacional dos estudios transversales han intentado estimar la prevalencia del VPH en Chile. El primer estudio se llevó a cabo en 2000 en una muestra aleatoria de 1.038 mujeres sexualmente activas (15-69 años) del Centro de Salud de El Roble de Santiago, con una prevalencia estandarizada por edad (a la población estándar mundial) del 14,0%, IC 95% [11,5 -16,4]. Esta encuesta encontró que la forma de la distribución por edades de VPH de alto riesgo fue una curva inversa-J, y la forma de la distribución por edad de VPH de bajo riesgo era una curva de U (ver Figura 2). Esto significa que el VPH de alto riesgo fue más frecuente en las edades jóvenes y VPH de bajo riesgo a edades más avanzadas (ver Figura 3).⁽⁴¹⁾

Figura 2: Prevalencia del Virus Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH AR) por grupos de edad entre 955 mujeres. Santiago, Chile, 2000.

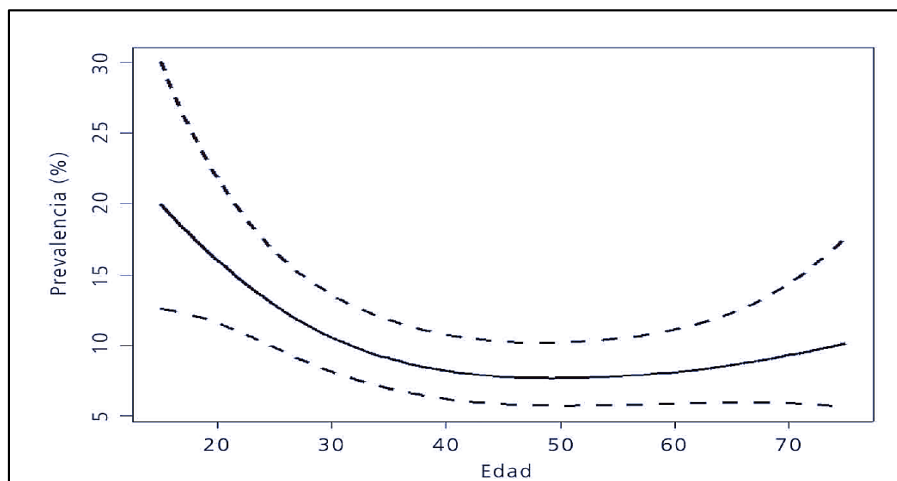


Figura extraída de “Ferrecio, C., et al. Prevalencia poblacional y distribución por edad del Virus Papiloma Humano entre mujeres en Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13(12): p. 2271-6.”

Figura 3: Prevalencia del Virus Papiloma Humano de Bajo Riesgo (VPH BR) por grupos de edad entre 955 mujeres. Santiago, Chile, 2000.

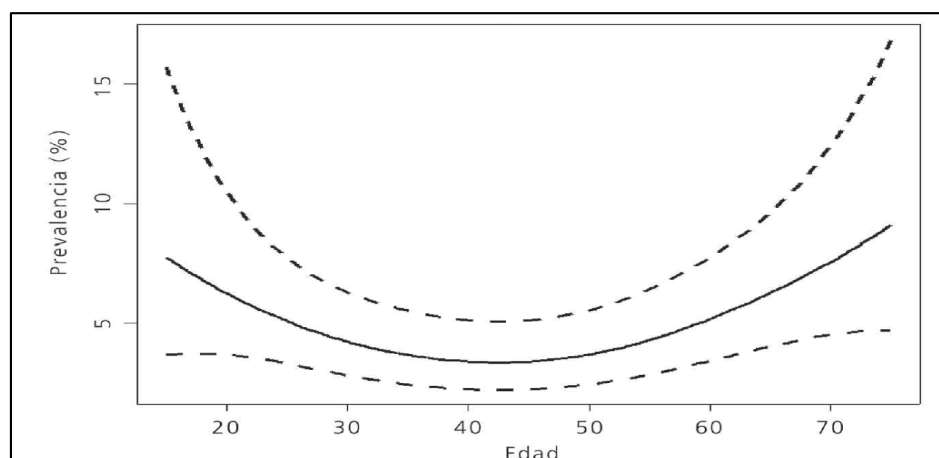


Figura extraída de “Ferreccio, C., et al. Prevalencia poblacional y distribución por edad del Virus Papiloma Humano entre mujeres en Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13(12): p. 2271-6.”

El segundo análisis fue la encuesta nacional de salud ⁽⁴²⁾ realizado en el 2003, que estima una prevalencia del VPH (no ajustadas por edad) de 15.6%, IC 95% [12,3 -19,0) en una muestra aleatoria representativa de 1.129 mujeres (ver Tabla 2).

La prevalencia del VPH no es uniforme en todas las edades, y el patrón de edad varía por región del mundo. Los estudios nacionales previamente señalados deja en evidencia este comportamiento

La prevalencia de infección por VPH que entrega la encuesta de salud del año 2003 presenta importantes diferencias entre los grupos de edad, el máximo es entre las más jóvenes donde cerca de un tercio de las mujeres están infectadas con VPH.

Tabla 2: Prevalencia de Virus Papiloma Humano según Grupo de edad. Mujeres chilenas 2003

Grupo Edad	N	Prevalencia (%)	IC 95%
<25	103	30.9	(19.0 - 42.7)
25-34	145	19.5	(11.0 - 27.3)
35-44	200	14.4	(6.3 - 22.5)
45-54	236	9.9	(5.4 - 14.4)
55-64	188	10.5	(5.6 - 15.4)
>65	210	7.6	(3.5 - 11.6)
TOTAL	1,129	15.6	(12.3 - 19.0)

Fuente: "Encuesta Nacional de Salud 2003" del Ministerio de Salud

Si bien el VPH es una causa necesaria para el desarrollo de CaCu, no todas las infecciones por VPH de alto riesgo se terminan en CaCu. Por lo tanto, el VPH no es una causa suficiente para el desarrollo del cáncer ⁽³³⁾. Otros co-factores que afectan el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino invasivo - estos serán revisados en detalle a continuación.

2.2.3 Factores de riesgo de Cáncer de Cervicouterino

Como se dijo anteriormente, el VPH no es una causa suficiente para el CaCu; por lo tanto, diferentes estudios han evaluado los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer cervical invasivo en presencia de la infección por VPH.

Hay tres pasos principales que pueden verse afectados por los co-factores:

i) Aumentar el riesgo para la adquisición o transmisión de VPH, ii) aumentar la persistencia del VPH, y iii) promover la progresión de la infección por VPH a NIE III y el cáncer⁽⁴³⁾.

2.2.3.1 Adquisición o transmisión del VPH

La infección por VPH se considera una enfermedad de transmisión sexual, ya que requiere el contacto piel a piel o mucosa a mucosa de la zona ano-genital directa. Las relaciones sexuales con penetración no son necesarias para adquirir el virus⁽²⁶⁾; una infección en el introito se puede transmitir a otro sitio, por autoinoculación⁽²⁹⁾. Los hombres han sido considerados como vectores de VPH. Los datos epidemiológicos han demostrado que las mujeres con un mayor número de parejas sexuales^(30, 37, 44) tienen un mayor riesgo de adquirir el VPH durante su vida. El uso del condón ha demostrado tener un efecto protector, pero no está claro en qué medida. En algunos estudios no han encontrado que se asocia con una reducción en el riesgo de VPH en las mujeres, pero la mayoría de ellos tenían un

diseño transversal, que no permiten una evaluación adecuada de la secuencia temporal entre el uso de preservativos y la infección por VPH (29, 45).

La circuncisión masculina también tiene un efecto protector en la transmisión de la infección por VPH a las mujeres y en la reducción de riesgo de CaCu, así como en la reducción de la prevalencia masculina VPH (46).

En resumen, existe una fuerte evidencia para apoyar la idea de que el VPH y el cáncer cervical son las enfermedades de transmisión sexual. Estudios en el comportamiento sexual deben concentrarse en el estudio de la actividad sexual en hombres y mujeres en cada comunidad en particular para identificar las poblaciones en mayor riesgo de infección por VPH.

2.2.3.2 Persistencia del VPH y progresión

– **Paridad:** Un estudio caso-control multicéntrico llevado a cabo por la IARC, mostró que entre las mujeres VPH positivas, las que presentaron más de 6 embarazos a término, tenían 3.8 veces más probabilidades de desarrollar cáncer, IC 95% [2,7- 5,5] en comparación con las mujeres nulíparas. Lo que demuestra que es proporcional el aumento del riesgo cuando aumenta de número de embarazos a término ,además el efecto fue aún más fuerte en las mujeres que desarrollaron CaCu antes de los 45 años(47). El mecanismo (s) que une la multiparidad y CaCu no están claros, pero el aumento de los estrógenos y la progesterona en el segundo y tercer trimestre del embarazo, genera la eversión de la mucosa endocervical hacia el exocervix anatómico (epitelio cilíndrico de la zona de transformación, lo que se denomina ectropión exocervix). Este ectropión permanecerá en el exocervix para un período más prolongado, aumentando el riesgo de CaCu, al facilitar la exposición

directa al VPH (43). También los cambios hormonales asociados con el embarazo pueden inducir a que la infección por VPH persista o progrese(43).

– **El uso del condón:** A pesar de que existe evidencia de que el uso del condón puede reducir el riesgo de transmisión, existen estudios que han reportado que el uso constante de preservativo reduce la persistencia del VPH(28). En un estudio de ~ 140 mujeres con una lesión NIE que fueron asignados al azar para el uso del condón y seguidas cada 6-12 meses, aquellas que usaron condones presento un aumento de la eliminación del VPH y una mayor regresión de las lesiones pre-invasoras(48).

– **Fumar:** no hay evidencia consistente de que fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de CaCu, incluso después de ajustar o restringir el análisis a las mujeres VPH positivas. El análisis conjunto-IARC encontró que en relación con las no fumadoras, las mujeres fumadoras tenían 2,2 veces, IC 95% [1,5-3,2] más probabilidades de desarrollar CaCu(49).Un estudio de cohorte en Manchester encontró que las mujeres VPH positivas que fumaban más de 20 cigarrillos por día tuvo un OR 2,6, IC 95% [1,5- 4,5] para desarrollar NIE III comparadas con las no fumadoras HPV +, pero no un mayor riesgo de contraer la infección por el VPH (50). Un posible efecto del tabaco es un efecto directo sobre el cuello del útero, produciendo un efecto mitogenico directo que causa daño en el ADN(43); además se han detectado nicotina y carcinógenos del tabaco en el cuello del útero de las fumadoras (51). También se ha sugerido que las fumadoras tienen una respuesta inmune reducida en el cuello del útero , y esto es apoyado por el hecho de que las fumadoras necesitan más tiempo para eliminar el VPH que los no fumadores (52).

– **Anticonceptivos orales (Aco):** Hay dos estudios importantes que apoyan la asociación entre Aco y CaCu. Un estudio multicéntrico de casos y controles de la IARC (todas las mujeres VPH +) cuyo objetivo fue evaluar cómo el uso de anticonceptivos orales afectó el riesgo de CaCu en las mujeres que dieron positivo para el ADN del VPH, mostró que las que usaban Aco tuvieron 1,4 veces más probabilidades de desarrollar cáncer, IC 95% [1,0 - 2,0], en comparación con las no usuarias, esta asociación es mayor al aumentar el tiempo de uso de Aco ⁽⁵³⁾. Otro estudio realizado por la Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos de CaCu, que buscó y reunió datos de todos los estudios epidemiológicos que han evaluado la relación entre el CaCu y el uso de anticonceptivos orales observando resultados similares. Encontraron que el riesgo de CaCu entre usuarias de anticonceptivos orales, aumentaba con el mayor número de años de uso, un OR de 1,9, IC 95% [1,7 - 2,1], en las mujeres que usaron Aco durante 5 años o más en comparación con las no usuarias. El mecanismo propuesto es que los estrógenos y progestágenos pueden alterar la expresión de genes de VPH, por lo tanto, pueden afectar a la separación o persistencia de la infección, o la progresión o regresión de las lesiones pre-invasivas ⁽⁵⁴⁾.

– **La coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual:** el virus herpes (VHS-2), Chlamydia trachomatis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han asociado con un mayor riesgo de CaCu. Las mujeres seropositivas a VHS-2 o Chlamydia trachomatis ⁽⁵⁵⁾ tienen dos veces más riesgo de desarrollar CaCu. Eliminación del VPH fue más lenta en las mujeres positivas a Chlamydia trachomatis ⁽⁵⁶⁾. Se propone que la reacción inflamatoria de estas dos infecciones desarrollará inestabilidad genética, a través de la generación de radicales libres. Las

mujeres VIH-positivas tienen un mayor riesgo de CaCu en comparación con las mujeres VIH-negativas, esta asociación es más fuerte en las mujeres con bajos niveles de CD4 de los linfocitos T ⁽²⁵⁾.

2.3 Programa Nacional de Cáncer de Cuello Uterino

La OMS ha establecido que un programa organizado de tamizaje se basa fundamentalmente en: la búsqueda activa de la población, toma y lectura de la muestra, seguimiento y tratamiento. En países como Finlandia, Islandia, Suecia e Inglaterra que cuentan con un programa de prevención organizado, la detección sistemática, seguimiento y sistemas de vigilancia han demostrado el mayor efecto sobre la cobertura de Pap llegando a cifras cercana a un 80%, lo que también ha permitido un manejo adecuado de lesiones de bajo grado y sospechosas, estimándose una reducción de la incidencia y mortalidad hasta en un 80%⁽⁵⁷⁾.

En Chile el inicio de la prevención del CaCu se remonta a 1966, a través de un convenio entre el Minsal y la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, que contó con el apoyo de la OPS y OMS. Los primeros esfuerzos estuvieron orientados a la implementación progresiva de laboratorios de citología y la capacitación de recursos humanos en los tres niveles de atención. Posteriormente se hace una reorientación estratégica del programa de cáncer cervical creándose el “Programa Nacional para la Prevención y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino” en el año 1987. El objetivo era reducir tanto la mortalidad como la incidencia del cáncer cervical invasivo por medio de la detección de lesiones pre invasivas y la creación de establecimientos que proveyeran de la atención adecuada y oportuna⁽⁷⁾.

Las estrategias diseñadas para ejecutar este programa se implementaron primero (1988-1993) en la Región Metropolitana de Santiago, para luego de la verificación de su impacto ser incorporadas al resto del país. En 1993 entra en funcionamiento un laboratorio de Referencia Nacional de Citopatología, como producto de un convenio entre la Universidad de Chile, el Instituto de Salud Pública y el Ministerio de Salud. Este laboratorio es además responsable de la acreditación de los 21 laboratorios del sistema público. En 1997, el CaCu se define como “Prioridad Programática”, el tratamiento quirúrgico fue incorporado al programa de oportunidad de la atención de FONASA y el acceso a Radioterapia exclusiva obtuvo cobertura financiera para las mujeres beneficiarias del Sistema Público^(6, 7).

En el año 2002 se plantearon alternativas para potenciar el éxito futuro del programa y poder lograr una cobertura ideal en un programa de prevención secundaria alcanzando cifras de un 80% .Coincidente con esto Chile implementa en este periodo la Reforma de Salud y la implementación del plan de Acceso Universal Garantías Explícitas (AUGE), que recoge la necesidad de aplicar medidas de prevención terciaria en CaCu y asegura acceso y calidad de los tratamientos. Lo anterior ha sido posible por la organización del sistema de salud chileno, el cual está conformado por una red de atención y los esfuerzos en el nivel primario de salud, donde se ha logrado que 92 % de los exámenes de Pap del sistema público sean tomados en este nivel^(6, 7, 58). En relación al screening, las indicaciones establecidas por el Minsal se basan en las orientaciones entregadas por la Sociedad Americana de Cáncer, que recomienda Pap trianuales, cuando ha tenido 3 controles anuales consecutivos normales o también pueden ser considerados 3 controles normales en

los últimos 5 años. Dichas indicaciones han entrado en un profundo análisis a fin de poder establecer nuevos criterios⁽⁵⁹⁾.

2.3.1 Cobertura del programa

El impacto del programa se ha podido apreciar con el aumento de la cobertura de la población beneficiaria tamizada que va de un 26% en el año 1990 a un 68% el año 2008. Situación que actualmente ha presentado una variación negativa, donde la cobertura del examen de Pap en el grupo de 25 a 64 años ha sufrido un descenso sostenido en los últimos 3 años, de 68% a 59% entre los años 2008 y 2011⁽⁶⁾, siendo más marcado en el grupo mayor de 35 a 64 años. Según datos ministeriales 17 de los 29 Servicios de Salud presentan coberturas por debajo del promedio país (59%), cifras muy por debajo de las recomendaciones de la OPS/OMS, sustentada en la experiencia de programas exitosos en la reducción de la mortalidad como Finlandia y el Reino Unido donde se debería alcanzar y mantener una cobertura de un 80% en la población de riesgo⁽⁶⁰⁾. Actualmente el Minsal postula que una de las causales de la baja cobertura estaría dada por la forma de calcular la cobertura no considerando los beneficiarios de Fonasa que realizase examen en el extra sistema .

2.4 Clasificación FIGO Cáncer Cervicouterino

En la actualidad algunos tipos de cáncer transitan desde patologías curables a formas crónicas, esto íntimamente asociado a los avances terapéuticos, una adecuada individualización de éste, el perfil clínico e histopatológico, estrategias para su detección temprana, tratamiento y cambios demográficos de la población, etc. Es así como en las últimas décadas la sobrevida para el CaCu ha mejorado

principalmente como resultado de avances en la detección temprana y el tratamiento.

La planificación terapéutica y la evaluación del pronóstico requieren de una valoración detallada del estado general de salud de la persona y de la determinación del estadio clínico del cáncer invasor. En 1985 se presenta el sistema de clasificación más difundido para el CaCu, elaborado por la Federación Internacional Ginecología Obstetricia (FIGO), se trata básicamente de un sistema de clasificación clínica basado en el tamaño del tumor, la extensión del cáncer en la pelvis y un número limitado de estudios de diagnóstico (ver Tabla 3). El grado de crecimiento del cáncer se evalúa clínicamente apoyado con diversos estudios que permiten determinar el estadio de la enfermedad (I a IV)⁽⁹⁾. El estadio I representa un tumor limitado al cuello uterino, en tanto que el estadio IV corresponde a la fase de crecimiento en la cual el cáncer da metástasis en los órganos distantes ⁽⁹⁾. En la actualidad los nuevos criterios establecidos por la FIGO han determinado que el tamaño del tumor es un parámetro de pronóstico independiente de la etapa de la enfermedad y se reflejó originalmente en los estadios IA-FIGO y IB2⁽⁸⁾. La etapificación sugerida por la FIGO a diferencia de otras clasificaciones para el CaCu no se considera el compromiso ganglionar y es tratado como un factor pronóstico independiente.

Tabla 3: NOMENCLATURA FIGO.2009

Estadio	
I	El carcinoma está estrictamente limitado al cuello uterino (no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo).
IA	Carcinoma invasivo, que se puede diagnosticar sólo mediante microscopía con invasión muy profunda ≤ 5 mm y mayor extensión de ≥ 7 mm.
IA1	Invasión estromal de $\leq 3,0$ mm de profundidad y extensión de $\leq 7,0$ mm.
IA2	Invasión estromal de $>3,0$ mm y no $>5,0$ mm con extensión que no es $>7,0$ mm.
IB	Lesiones clínicamente visibles del cuello uterino o cánceres preclínicos más grandes que en el estadio I A.b
IB1	Lesión clínicamente visible de $\leq 4,0$ cm en su dimensión mayor.
IB2	Lesión clínicamente visible de $>4,0$ cm en su dimensión mayor.
II	El carcinoma de cuello uterino invade más allá del útero, pero no la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.
IIA	Sin invasión paramétrica.
IIA1	Lesión clínicamente visible $\leq 4,0$ cm en su dimensión mayor.
IIA2	Lesión clínicamente visible $>4,0$ cm en su dimensión mayor.
IIB	Con invasión paramétrica obvia.
III	El tumor se extiende a la pared pélvica o compromete el tercio inferior de la vagina, o causa hidronefrosis o disfunción renal.
IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina sin extensión hasta la pared pélvica.
IIIB	Extensión hasta la pared pélvica o hidronefrosis o disfunción renal.
IV	El carcinoma se diseminó más allá de la pelvis misma o comprometió (probado mediante biopsia) la mucosa de la vejiga o recto. Un edema de Bullar, como tal, no es suficiente para clasificar en estadio IV.
IVA	Diseminación del crecimiento hasta los órganos adyacentes.
IVB	Diseminación hasta los órganos distantes.

- a. Adaptado de FIGO Committee on Gynecologic Oncology.
- b. Todas las lesiones macroscópicamente visibles —aún con invasión superficial—están asignadas a los carcinomas en estadio IB. La invasión está limitada a una invasión estromal con una profundidad máxima de 5,00 mm y una extensión horizontal que no es $>7,00$ mm. La profundidad de la invasión debe ser $>5,00$ mm tomada desde la base del epitelio del tejido original —superficial o glandular. La profundidad de la invasión siempre se debe notificar en mm, aún en aquellos casos con "invasión estromal temprana (mínima" (~1 mm).
El compromiso de espacios vasculares/linfáticos no debe cambiar la asignación del estadio.
- c. En un examen rectal, no hay espacio sin cáncer entre el tumor y la pared pélvica. Se incluyen todos los casos de hidronefrosis o disfunción renal, al menos que se sepa que son el resultado de otra causa.

2.5 Factores relacionados con el pronóstico y sobrevida del CaCu.

2.5.1 Estadio Clínico

El estadio clínico del CaCu en el momento del diagnóstico es el factor aislado más importante de predicción de la supervivencia a largo plazo⁽⁸⁾.(Clasificación FIGO Tabla 3). Estudios clínicos y poblacionales han demostrado una sobrevida a 5 años es uniformemente alta (>75%) en relación con las neoplasias en estadio I; las tasas de supervivencia declinan rápidamente conforme avanzan los estadios de la enfermedad (<10% en el estadio IV)⁽⁵⁹⁾. La FIGO ha mantenido siempre que el uso del estadio está pensado sólo para propósitos de comparación y no como guía para la terapia⁽⁸⁾.

Por la naturaleza controversial de las imágenes radiográficas no invasivas, el sistema FIGO limita las imágenes de la radiografía de tórax, pielografía y enema de bario, como apoyo para evaluar el tipo de compromiso y complicaciones⁽⁸⁾. Por lo tanto el estadio del CaCu es una evaluación clínica, aunque la evaluación quirúrgica es más precisa que la estadificación clínica, la evaluación quirúrgica usualmente no pueden usarse en los países de bajos recursos^(8, 61, 62). El nuevo sistema de estadificación de FIGO ha establecido recomendaciones para el estadio IB1⁽⁸⁾, señalando que el uso de exploraciones con Resonancia Nuclear Magnética , Tomografía axial computarizada puede ayudar en el planeamiento de tratamiento pero, no se acepta para establecer la clasificación del estadio ^(61, 62).

De acuerdo a la importancia del estadio como principal factor pronóstico, según clasificación FIGO en nuestro país, ha variado positivamente la detección de los casos mientras en 1990 la mayoría de las lesiones se detectaba en el estadio

FIGO III, en el año 2011 el 66,9% de los 993 casos nuevos corresponde a estadios precoces (I y II)⁽⁶⁾.

2.5.2 Tamaño Tumoral y extensión pelviana

De acuerdo a los últimos consensos el tamaño tumoral según la clasificación FIGO, es considerado como una variable independiente en el pronóstico dentro de cada estadio.

El año 2009 se añadió como parámetro para el estadio IIA (para distinguir entre tumores superior a 4 cm de diámetro) la categoría IIA1 y IIA2 debido a su valor pronóstico^(8, 9) y directa influencia en la sobrevida post tratamiento⁽⁸⁾.

Se ha podido establecer que existe una directa relación entre el tamaño tumoral y la probabilidad infiltrar parametrios, vagina, etc., incluso en las primeras etapas de la enfermedad IA y IB, siendo más favorable el pronóstico en tumores <3 cm de diámetro⁽⁶³⁾. Además el tamaño tumoral y el compromiso parametrial y/o vaginal se asocian a la recurrencia post Radioterapia en pacientes clasificadas en estadio I y II con tumor > a 5 cm, alcanzando cifras cercanas al 8% a los tres años de seguimiento. ^(63, 64).

Para finalizar es importante señalar que si bien la clasificación establecida por la FIGO es clínica, se destaca la importancia de evaluar otros factores como: tipo histológico del tumor, la edad, factores raciales, condición socioeconómica, nivel educacional, acceso a salud, área de residencia, historia de tamizaje, esquema de tratamiento y serotipo viral, que también han sido reportados como factores pronósticos. ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

2.5.3 Tipo Histológico

El estudio histopatológico es fundamental en el diagnóstico del CaCu, distinguiéndose dos grandes tipos histológicos, el carcinoma de células escamosa que representa el 80% - 90% y el adenocarcinoma el 10%-20% de los cánceres. En la actualidad su valor pronóstico es controvertido, en estudios multicéntrico y grandes cohortes han se ha visto que la tasa de sobrevida libre de enfermedad a cinco años, es mayor para el tipo escamoso v/s adenocarcinoma (81 % v/s 72% $p < 0,001$), observándose que el riesgo estimado de muerte es 1,9 veces mayor para la mujeres con el tipo histológico adenocarcinoma⁽⁶⁸⁾.

La incidencia del adenocarcinoma infiltrante del cérvix uterino ha ido aumentado en los últimos 20 años en los países occidentales⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. En la actualidad, dos de las principales razones que explican este incremento son la infección por VIH y el uso de anticonceptivos orales, señalándose una duplicación del riesgo para las mujeres que tienen más de 12 años de exposición⁽⁷²⁾. En relación al VPH, al contrario de lo que ocurre en el caso del carcinoma epidermoide en el que el tipo más frecuente es el VPH 16, en el adenocarcinoma el tipo más frecuentemente identificado es el VPH 18 lo que además se asocia a la dificultad de la detección mediante las pruebas tradicionales⁽⁷³⁾.

También se ha señalado que la regresión tumoral es incompleta, posterior al tratamiento Radioquimioterapia cuando se compara el tipo histológico adenocarcinoma vs el tipo escamoso en paciente de alto riesgo. Dicha situación varía al analizar estadios avanzados de la enfermedad, donde la tasa de sobrevida global a 5 años no presenta diferencias significativas cuando se ajusta los factores de pronóstico al estadio⁽⁷³⁾.

2.5.4 Nivel Socioeconómico, escolaridad, raza, área de residencia y edad.

Existe amplia evidencia que sugiere que la posición dentro de la estructura social es un fuerte predictor tanto de morbilidad como de mortalidad, esto se observa tanto a nivel macro como micro. Además, es aceptada la existencia de una asociación entre el estado de salud y el estatus social –individuos de mejor nivel socioeconómico disfrutaban de mejor salud-.(74) Este hecho es conocido como "gradiente social en salud".

Las desigualdades en salud asociadas con el nivel socioeconómico son grandes y según diversos autores van en aumento. La mayoría de las teorías que explican que estas utilizan indicadores de nivel socioeconómico tales como: ingreso, escolaridad, ocupación y raza, entre otros, a través de los cuales la salud se distribuye de manera desigual.(75)

Las desigualdades las podemos ilustrar como barreras en el acceso, utilización de los servicios, conducta preventiva, condiciones subyacentes de la pobreza y el bajo nivel socioeconómico, que pone a las mujeres en una posición de desventaja y graves consecuencias, determinando a menudo un diagnóstico tardío, pesquisa en estadios más avanzados lo que afecta directamente con un inicio precoz del tratamiento y consecuentemente la sobrevida es menor(65).

Las barreras económicas son más evidente en países sin un sistema regularizado y centralizado de salud, las mujeres pobres no tienen acceso igualitario para los protocolos de tratamiento de cáncer más modernos y efectivos, comparadas con las mujeres de situación socioeconómica superior (66). Los nuevos desafíos planteados se orientan a cómo reducir esta desigualdades que afectan la

incidencia y mortalidad a través de una combinación óptima de vacunación, detección y tratamiento⁽⁷⁶⁾.

El factor edad adquiere relevancia cuando se asocia a factores, como patologías concomitantes, hábitos etc. La evidencia muestra que mujeres de edad avanzada en estadios avanzadas de la enfermedad tienen pronósticos más desfavorables, además de estar más propenso a recibir tratamientos inadecuados, presentar recurrencia⁽⁷⁷⁾, y complicaciones asociadas al tratamiento.

2.5.5 Tratamiento y Pronóstico

Desde 1900 la radioterapia (Rd) se ha convertido en el estándar de atención para el tratamiento del CaCu. En la década de 1930 se reconoció que el control del tumor se relacionaba con la dosis de la radiación administrada, pero que la irradiación normal en los tejidos adyacente era una limitante de la dosis, situación que fue mejorada con la aplicación de dosis mayores de radiación que se entregaban al tumor a nivel local con la técnica de Braquiterapia (Bq) utilizando Cesio (¹³⁷Cs)⁽⁷⁸⁾.

A finales de la década del 90 se presenta el informe de 5 ensayos clínicos en fase III en el cual al tratamiento de radioterapia se asoció al uso sistémico de quimiorradiación. Cuatro estudios se centran en pacientes con enfermedad localmente avanzada (FIGO etapa IB2-IVA) y el otro fue en pacientes de alto riesgo en etapa inicial de la enfermedad⁽⁵⁹⁾. Los resultados de cada estudio demostraron un riesgo relativo (RR) de muerte de 0,54 a 0,74 para los grupos de radioquimioterapia (R-Qt) en comparación a la Rd exclusiva. Estos resultados llevaron al Instituto Nacional del Cáncer a emitir una alerta clínica en Febrero de

1999, instando a un nuevo estándar de la atención a nivel local CaCu avanzado, definiendo como tratamiento el uso de radioquimioterapia⁽⁷⁸⁾. (ver Tabla 4)

Tabla 4: Estimaciones del riesgo relativo de muerte en ensayos clínicos de Quimioterapia concurrente y Radioterapia.

Estudio	Estadio FIGO	Grupo Control	Grupo de Comparación	Riesgo Relativo de Muerte en el Grupo de Comparación
Keys et al.*	IB2	Radioterapia	Radioterapia más Cisplatino semanal	0.54
Rose, Bundy, Watkins et al.*	IIB-IVA	Radioterapia más hidroxiurea	Radioterapia más Cisplatino semanal	0.61
			Radioterapia más Cisplatino, Fluorouracilo, e hidroxiurea	0.58
Morris et al.*	IB2-IVA	Radioterapia de campo extendido	Radioterapia más Cisplatino y Fluorouracilo	0.52
Whitney et al.	IIB-IVA	Radioterapia más hidroxiurea	Radioterapia más Cisplatino y Fluorouracilo	0.72
Peters et al.	IB o IIA (seleccionado post-quirúrgicamente)	Radioterapia	Radioterapia más Cisplatino y Fluorouracilo	0.50

Abreviación: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.
 * Estos estudios han sido actualizados (vea Discusión).
 Usado con permiso de: Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340(15):1198-1200. Copyright © 1999 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

Fuente: Guía ges Minsal

Recientes ensayos clínicos de fase III aleatorizados de mujeres en estadio IB-IIB y enfermedad metastásica con compromiso de los ganglios pélvicos, demostró beneficios significativos en la sobrevida el uso combinado de Qm con cisplatino y Rd en el momento de la cirugía primaria, con una reducción en el riesgo de muerte de 30 a 50%⁽⁷⁹⁾. Los estadios más avanzados se asocian con una sobrevida relativamente baja, incluso después de la radiación y/o quimioterapia.

El tratamiento estándar para las etapas IB y IIA, que consiste en histerectomía radical y disección de ganglios linfáticos la pelvis y periaórticos patológicos, hay evidencia que la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes que reciben Rd postoperatoria mejora en un 60% comparado con los que no reciben^(80, 81).

En líneas generales las opciones terapéuticas que ayudan en el pronóstico de la enfermedad son: la cirugía curativa y terapias ablativas en etapas precoces; radioquimioterapia en base a Platino para etapas avanzadas (IB a IVA) y radioquimioterapia paliativa en diferentes esquemas para las formas diseminadas, son determinantes en el pronóstico de la enfermedad.

Desde el año 2000 La Sociedad Americana de Braquiterapia, recomienda la incorporación de la Radioterapia intracavitaria (de alta y baja tasa de dosis) en el manejo del CaCu con una media de 5 fracciones a una dosis media de 6 Gy/frac. El uso de la Bq combina dos objetivos fundamentales de la radioterapia: una dosis efectiva para el tumor y la conservación del tejido que lo rodea (Menor toxicidad al recto y la vejiga), además de la comodidad para el paciente, ya que se puede administrar en el ámbito ambulatorio, tiene una menor duración lo que se traduce en un mejor nivel de aceptación por parte de las usuarias y con costos de atención médica más reducidos.

A nivel nacional es reducida la información en relación a estudios de sobrevida por CaCu, destacando las experiencias de la unidad de Oncología del Hospital Carlos Van Buren, donde ha reportado en sus estudios resultados en el manejo de CaCu en etapas IIB y IIIB similares a estudios internacionales. La mediana de sobrevida global fue de 41 meses, con una sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida libre de recurrencia loco-regional (SLRLR) a tres años de 68,8%, 66,3% y 83,1%, respectivamente⁽¹²⁾. Los factores que se asocian a una menor la sobrevida son tamaño tumoral, grado de infiltración y la no realización de Braquiterapia.

La experiencia reportada por el Hospital San José (Santiago) indica que la sobrevida a 3 años fue de 52%, IC 95 % [42,0 - 60,8] y a 5 años de 48 %, IC 95% [38,3 - 57,2], además que esta difiere significativamente por estadio (p 0,00)⁽⁸²⁾.

Finalmente se puede concluir que la sobrevida es la variable vital en la evaluación de resultados en el tratamiento y pronóstico del cáncer. En la actualidad hay una base sólida para la recomendación del uso de esquemas de tratamiento asociados de Radioterapia, Quimioterapia (basada en platino) y la Braquiterapia, como estándar de atención. Siendo importante considerar ya que el periodo en el cual está considerado el presente estudio (1997-2007) se presentaron los cambios más importantes en el tratamiento de la patología.

3. JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO

Uno de los cánceres más comunes entre la población femenina es el CaCu. El examen de Papanicolaou (Pap) permite detectar a tiempo las lesiones que preceden al CaCu las cuales, si son tratadas oportunamente, evitan la aparición de la enfermedad.

En Chile hace 30 años el CaCu ocupaba el segundo lugar entre los más letales, situación que ha cambiado en el transcurso de los años , con una tasa de mortalidad que en la década de los 70 era de 14 x100 mil mujeres, hoy esa cifra se ha reducido a la mitad. Aun así cada año mueren en nuestro país alrededor de 700 mujeres por cáncer de cuello uterino.

En los 90, el Minsal definió como grupo de mayor riesgo a las mujeres entre 35 y 64 años, quienes deberían hacerse un Pap cada tres años. Esta determinación se adoptó porque los casos de CaCu son inusuales fuera de ese rango etario y porque las lesiones pre cancerosas detectadas por el Pap demoran varios años en progresar a la enfermedad.

De acuerdo a la evaluación del Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino (año 2012), a nivel país la tasa de mortalidad observada es de 6,7 x100 mil mujeres, siendo el SSVSA el que el que presenta la tasa más alta de mortalidad por este tipo de cáncer en el país (12,7 x100 mil mujeres). Además de una cobertura de Pap inferior al 70 %.

Como unidad geografía dependiente del SSVSA y contando con un centro de especialidad en el manejo de la patología cervical, no se cuenta con estudios locales que reflejen nuestra realidad, siendo estos un sustento necesario para poder aportar fundamento técnico para la planificación e intervención, mejorando no sólo la

cobertura, sino la detección en estadios precoces a fin de tener un impacto en la mortalidad por esta causa y la sobrevida.

El presente estudio pretende conocer la sobrevida de mujeres beneficiarias con Cáncer Cervicouterino invasor de la provincia de San Antonio y sus factores pronósticos en el periodo 1997 - 2007.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Estimar la sobrevida por Cáncer Cervicouterino (CaCu) y sus factores pronósticos en mujeres beneficiarias del programa en sistema público de salud en la provincia de San Antonio en el periodo 1997-2007.

4.2 Objetivos Específicos.

- a. Describir características sociodemográficas, Gineco obstétricas y antecedente de tabaquismos de las mujeres beneficiarias del programa con diagnóstico de CaCu en la provincia de San Antonio.
- b. Describir la historia de tamizaje, estudio Histológico y etapificación en mujeres beneficiarias del programa con diagnóstico de CaCu en la provincia de San Antonio.
- c. Describir manejo Oncológico en mujeres beneficiarias con diagnóstico de CaCu en la provincia de San Antonio.
- d. Estimar la sobrevida de las mujeres con CaCu beneficiarias del programa en la provincia de San Antonio.
- e. Conocer los factores pronósticos que se asocian a la sobrevida por CaCu.: Tamizaje, tumor y estadio, tratamiento.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño del estudio

El diseño del presente estudio correspondió a una cohorte histórica de mujeres beneficiarias del Servicio de Salud Valparaíso con CaCu invasor en la provincia de San Antonio, durante los años 1997-2007.

5.2 Descripción área de estudio

El área geográfica de la provincia de San Antonio, está constituida por 6 comunas: San Antonio, Algarrobo, Cartagena, El Quisco, El Tabo y Santo Domingo.

La población estimada para el año 2010, alcanza a 169.411 habitantes, de los cuales 84.401, corresponderían a hombres (49,8%) y 85.010 a mujeres (50,2%). El 58,1% de la población de la provincia, reside en la comuna de San Antonio.

Según proyecciones de población para el año 2010, el grupo de edad que concentra la mayor cantidad de personas, en la provincia de San Antonio, se encuentran en los menores a 15 años, con el 21,6%. Según censo de población año 2002, las personas con edad igual o superior a 15 años, en la provincia de San Antonio, en un 67,5% poseen educación básica/primaria o media común, mientras que un 2,4% nunca asistió.

La red asistencial de la provincia en el área oncológica considera el Hospital Carlos van Buren de Valparaíso como único centro de especialidad y radioterapia, siendo acreditado además en el Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas adulto e infantil.

El nivel primario de atención, con representatividad en todas las comunas a través de 9 Centros de Salud Familiar, 12 postas de salud y estaciones de salud de

carácter funcional, todos realizan la referencia al hospital Claudio Vicuña de San Antonio de las beneficiarias con sospecha de cáncer para confirmación diagnóstica y tratamiento por especialidad. Este sistema considera la emisión de una interconsulta médica a la especialidad requerida, generalmente de nivel secundario, quien a su vez realiza la derivación cuando corresponde a la especialidad de oncología.

5.3 Población de estudio

La población de estudio correspondió a todas las mujeres beneficiarias de la provincia de San Antonio con diagnóstico histológico de CaCu invasor, entre los años 1997- 2007.

5.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de Inclusión definidos fueron: casos incidentes de CaCu invasor, como tumor primario, que al momento del diagnóstico residían en la provincia de San Antonio y pertenecían al sistema público de salud.

Se excluyeron: mujeres sin diagnóstico histológico de CaCu, recidiva por CaCu y mujeres pertenecientes al área privada u otra institución (Isapre, FFAA) etc.

5.3.2 Periodo de reclutamiento y Seguimiento

Se reclutaron a todas aquellas mujeres beneficiaria de la provincia de San Antonio con diagnóstico histológico de CaCu invasor como tumor primario entre el 1 de Enero de 1997, hasta el 31 de Diciembre 2007, periodo de cierre del reclutamiento .El seguimiento se extendió hasta el 31 de Diciembre del año 2012. (5 años de seguimiento en caso de no fallecer antes)

El tiempo de sobrevida de los integrantes de la cohorte se inicia desde el diagnóstico histológico de CaCu, hasta el término del período de seguimiento, el cual se ha definido por:

- Falla: la ocurrencia del evento en estudio que corresponde a las defunciones por CaCu (CIE 9: 179 y 180 CIE 10: C 53 y C55) como causa originaria.
- Las censuras: corresponderán a aquellos casos en que al momento de terminar el período de observación del estudio (31 Diciembre 2012) no han fallecido o es por una causa diferente al CaCu.

5.4 Variables de estudio

Las variables consideradas para el estudio se recolectaron de sus respectivas fuentes al momento del diagnóstico, la operacionalización y codificación de las variables se presentan en los anexos (ver anexo Tabla 4 y 5).

5.4.1 Variable dependiente:

Para el análisis se considera como variable resultado: Defunciones por CaCu. Para lo cual se ha definido la búsqueda de casos de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud CIE 9 :179 y 180 y CIE 10 : C 53 y C55 (ver anexo Tablas 1 y 2).

5.4.2 Variables independientes:

Se han considerado aquellas que determinan el pronóstico y sobrevida de la enfermedad.

Variables de diagnóstico y tratamiento

- Estadio clínico, según (FIGO año 2002), Tipo Histológico y grado de diferenciación.

- Compromiso parametrios y vagina, Tamaño tumoral
- Tratamiento y seguimiento de los casos, según Guía Clínica del MINSAL.

Variables Tamizaje

- Antecedente de Pap previos a citología que da inicio a estudio
- Examen Citológico vigente
- Causa por la cual la beneficiaria acude a consulta donde se realizó Papanicolaou
- Resultado de Papanicolaou Índice (Bethesda 2001 ver anexo Tabla 3)
- Causa referencia a Patología cervical

Variables sociodemográficas

- Área de residencia ,Previsión, Estado Civil, Relación de pareja, Actividad y/o Profesión, Relación jefe de hogar

Variables Gineco obstétricas

- Menarquia ,Edad inicio actividad sexual ,Parejas sexuales
- Gestaciones, Abortos, Partos, Tipo de partos
- Planificación Familiar, uso de Anticoncepción hormonal
- Menopausia, Edad menopausia, Usuaría TRH
- ITS, Tipo de ITS

5.4.3 Variables confusoras:

- Edad
- Escolaridad
- Familia Vulnerable
- Pobreza (NBI y/o porcentaje de pobreza)

5.5 Fuentes e instrumentos de recolección de la información para conformar la cohorte de estudio

Se realizó la búsqueda utilizando la base de datos del registro del Cáncer de la provincia de San Antonio dependiente del departamento de Salud pública y Planificación sanitaria, Unidad Epidemiología de la Secretaría Regional Ministerial de Salud V Región. Además para el logro de los objetivos el trabajo se concentró en revisión y análisis de bases de datos y archivos clínicos, que pudieran apoyar en la detección de casos, determinación de beneficiarios, causas de mortalidad, factores socioeconómicos etc.

La captura de la información fue realizada por el investigador principal y personal capacitado. Para lo cual se confeccionó un instrumento en programa Filemarker V 11.0 que permitió la recolección de información de las diferentes fuentes (Ginecología, Oncología, Patología Cervical, citodiagnóstico etc.).

La búsqueda activa de casos se realizó en las siguientes fuentes de información:

5.5.1 Fuentes principales para detección de casos incidente.

- Base de datos de la unidad de Anatomía Patológica del Hospital Claudio Vicuña y Hospital Carlos Van Buren, que contiene informe histológico de los casos nuevos. Es la principal fuente de información y la más completa ya que al ser casos confirmados microscópicamente aporta la totalidad de información del tumor.
- En forma semanal el laboratorio de Anatomía patológica del Hospital Claudio Vicuña envía al registro del cáncer la nómina de los casos con diagnóstico de cáncer incluyendo datos generales en relación a las personas y los datos relativos al tumor. Base de datos GES, hospital Claudio Vicuña y hospital Carlos Van Buren: contiene registro de casos nuevos ingresados desde el año 2005(inicio piloto AUGE).
- Ingresos a policlínico del dolor hospital Claudio Vicuña de San Antonio y Carlos Van Buren (base de datos que periódicamente actualizada con casos incidentes de cáncer, de la provincia de tal forma de pesquisar casos no registrados. La proporción de casos detectados es mínima ya que en su mayoría los pacientes han tenido al menos un egreso hospitalario a consecuencia del cáncer).
- Egresos hospitalarios, Hospital Van Buren y Claudio Vicuña. Aporta datos de egresos con diagnóstico de CaCu y si corresponden a casos nuevos se procedió a la revisión de ficha clínica. El registro dispone de acceso permanente al sistema informático de admisión de pacientes en la Sección de Orientación Médica y Estadística (SOME), permitiendo actualizar la información periódicamente. Además permite detectar casos avanzados con sospecha clínica, a quienes se

realizó evaluación exploratoria y que no fueron intervenidos quirúrgicamente y no se logró la verificación histológica.

5.5.2 Fuentes de datos para variables de exposición y confusoras.

- Base de datos Citoexpert, que contiene la historia de tamizajes realizado en el SSVSA. Autorización entregada por unidad de Citodiagnóstico regional. La recepción se realizó de acuerdo a códigos de diagnóstico citológicos. (ver anexo Tabla 3)
- Tarjeta de Citología de los consultorios de atención primaria de la provincia: de la cual se extrajo información de las mujeres que no presentaron información de citologías en la base Citoexpert (anterior a la implementación del sistema nacional).
- Ficha de regulación de fecundidad de la atención primaria de la provincia: para obtener información relacionada con planificación familiar y otros antecedentes Gineco-obstétricos.
- Base de datos Policlínico de ITS/VIH: para conocer historia clínica de ITS.
- Ficha Clínica Hospital Claudio Vicuña: contiene información diagnóstico de ingreso (estadio clínico, tipo histológico, tamaño tumoral), esquema de tratamiento, evolución y seguimiento de las beneficiarias, antecedentes Gineco obstétricos etc. Acceso en red a Programa PACIENTE: que permitió identificar seguimiento de control, tipo de atención y fecha de referencia a Oncológica.
- Base datos Mideplan: Por medio de esta se logró identificar vulnerabilidad de las familias de en riesgo de caer o estar en situación de pobreza .Se accedió a los puntuación, quintil y beneficios sociales.

- Historia clínica Hospital Carlos Van Buren: se recolectó información de atención oncológica, diagnóstico de ingreso (estadio clínico, tipo histológico, tamaño tumoral), esquema de tratamiento, evolución y seguimiento de las beneficiarias.
- Ficha clínica Unidad Patología Cervical Hospital Claudio Vicuña: contiene antecedentes clínicos, sociodemográficas, de seguimiento y tratamiento de las beneficiarias.

5.5.3 Determinación de beneficiarios del sistema público de salud.

Para la determinación de la condición de beneficiaria del sistema público se utilizó dos fuentes:

- Fonasa, para confirmar su situación de afiliación a al sistema público. (Clave acceso asignada por Fonasa).
- Base Per cápita: que permitió identificar las beneficiarias de la provincia de San Antonio. (Base per cápita regional y provincial).

5.5.4 Fuentes de datos para determinar fecha y causa de defunción

- Base de datos de mortalidad: aporta datos de fecha de defunción, edad, causa de defunciones en todo el país. Dicha información fue enviada desde el DEIS/MINSAL, previo envío de la base de datos de los casos ingresados al estudio.
- Registro civil e identificación: Se revisan todos los certificados de defunción de la provincia, para confirmar si el deceso se produjo como consecuencia del CaCu u otra causa. Asimismo, permitió detectar casos con diagnóstico de defunción por CaCu y de quienes no se encontró antecedentes en la búsqueda activa de otras fuentes.

Los datos capturados correspondieron al 100 % de las mujeres de la cohorte de estudio beneficiarias del sistema público.

5.5.5 Fuente de información para trabajo de Información Geográfica

- Base censal 2002, entregada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Los datos se entregaron hasta la unidad administrativa de manzana censal.
- La información geográfica con las capas geográficas de pacientes y establecimientos de salud fue entregada por la unidad de geografía de la Ilustre Municipalidad de San Antonio.

Las fuentes señaladas permitieron conformar la base final de la cohorte de estudio, representadas en anexo (ver Figura 1 a 3).

5.5.6 Procedimiento de unión de base de datos y generación de base única

Los datos recabados en las diferentes instituciones y bases de datos solicitadas (Mideplan, Fonasa, Per cápita, egresos hospitalarios, ingresos GES, ingresos policlínico del dolor, Citoexpert, base de datos de mortalidad, etc.), fueron incorporados a la base de estudio siguiendo el siguiente procedimiento.

Cada registro contiene un número común de identificación que corresponde al RUT de la persona y su número verificador, además de ambos apellidos y fecha de nacimiento. Posteriormente cada registro se unió a cada una de las bases del estudio por el campo común RUT, para verificar el éxito del procedimiento se corroboró con los campos apellidos y fecha de nacimiento (ver anexo Figura 4). La nueva base de datos que se generó y que contiene el campo común RUT, se unió a un código sólo conocido por el investigador. De esta forma se garantizó total confidencialidad de los datos y no es posible rastrear a las mujeres.

5.6 Análisis Estadístico

Previo al proceso de análisis estadístico se evaluó la consistencia de los datos realizando una doble captura del 40 % de los formularios ingresados, para lo cual se utilizó programa EPIDATA 3.1, debiendo ser no superior al 2% de errores.

Para el análisis estadístico se utilizó programa STATA 11.0. En una primera etapa se realizó un análisis exploratorio para evaluar los datos y variables en forma individual en búsqueda de valores extremos y datos inconsistentes. Posteriormente se realizó el análisis descriptivo de las variables en estudio, para las variables continuas, se calculó rangos, promedios, mediana, moda, desviaciones estándar y para variables discretas o dicotómicas se calculó porcentajes, percentiles.

El análisis de sobrevida general se utilizó las curvas de sobrevida mediante el método de Kaplan Meier, considerando el tiempo que aporta cada persona desde el que ingresa al estudio al momento del diagnóstico histológico y fue seguido hasta presentar el evento (falla = muerte por CaCu) o censura, utilizándose los meses como unidad de tiempo.

5.6.1 Análisis de sobrevida y distribución de Weibull

Tradicionalmente se utiliza la regresión de Cox para hacer análisis de sobrevida. Sin embargo, existen ventajas estadísticas de modelación en los métodos paramétricos, la tendencia actual es agotar a exploración de los métodos paramétricos, para lo cual se prueba si los tiempos de muerte ajustan a las distribuciones como Weibull o Gompertz que permiten plantear modelos de riesgos proporcionales.

Ventajas que podemos señalar:

- Nos permite pronosticar la sobrevivencia de la cohorte fuera del horizonte de seguimiento que se definió en el estudio ⁽⁸³⁾.
- En el modelo de Weibull, los errores estándar de las estimaciones en general son más pequeñas, por lo tanto más precisas⁽⁸³⁾.
- El modelo paramétrico es más potente y con menos muestras se puede detectar mejor, siendo más sensible⁽⁸³⁾.

Los resultados se expresan como Hazard Ratio (HR) con IC 95%, una significación menor del 5%.

Los tiempos de sobrevivencia se modelaron a través de una distribución de Weibull con una calidad de ajuste del 90,9%, ($p < 0,05$), por lo que la evaluación de las razones de riesgo crudas y ajustadas se efectuarán mediante esta regresión.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto fue aprobado por El **Comité de Ética** del SSVSA, en Agosto del año 2009. Res.ORD.01372 del 14-09-2009 (Ver anexo autorización estudio)

Se solicitaron las autorizaciones pertinentes a las Instituciones involucradas para acceder a las bases de datos (MINSAL, hospital Claudio Vicuña San Antonio, Hospital Carlos Van Buren, Ilustre Municipalidad de San Antonio, MIDEPLAN, FONASA, Servicio de Salud Valparaíso San Antonio), debido a que estas bases de datos (fuentes de datos primarias y secundarias) contienen información confidencial se tomaron los siguientes resguardos éticos.

Estos archivos fueron abiertos y analizados en computador de personal, que tiene clave única de acceso al investigador principal.

Las bases que se encuentran en línea sólo se accedieron con clave autorizada por las instituciones.

Las bases de datos finales no contienen información de RUT y/o personal. Se asignó número correlativo, de ésta forma se garantizó total confidencialidad de los datos y no es posible rastrear a las mujeres.

Este estudio no requirió contactar a las mujeres, ya que solamente utilizó fuentes de datos secundarios.

Los resultados obtenidos son estrictamente confidenciales y se utilizaron solamente con fines académicos de este proyecto. La información será siempre presentada en forma de datos agrupados y no se revelará información individual. Con lo cual se está definiendo el cumplimiento del principio ético del derecho a las personas y su autonomía.

Quedó establecido que por el tipo de estudio no habrá contacto con las beneficiarias, para recabar información omitida.

Además se declara por el investigador conocer la norma técnica N° 57, **“Declaración de Helsinki, Grupo de Vancouver, Normas de Buena Práctica Clínica”** y su compromiso por respetar a velar por el cumplimiento de esta. Así también la ley 19628 “sobre la protección de la vida privada”

7.RESULTADOS

7.1 Descripción de mujeres incluidas: características sociodemográficas, antecedentes de tabaquismo y Gineco obstétricos.

Durante el período 1997-2007 se identificaron un total de 225 casos de los cuales 143 casos de CaCu se incorporaron a la cohorte de estudio, los casos excluidos no cumplieron con los requisitos de ingreso (ver Tabla 5), la población femenina estimada para el periodo correspondió a 44.362 hab. Las 143 beneficiarias, corresponden a mujeres con datos disponibles ingresadas a la Unidad de Patología Cervical del Hospital Claudio Vicuña de San Antonio y el Servicio de Oncología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, durante el período en estudio. La base diagnóstica fue histología del tumor primario en el 100% de los casos.

Tabla 5: Casos excluidos del estudio

Exclusión del estudio	Frecuencia
Diagnóstico previo a 1997	29
Sin Biopsia de confirmación	11
Zona de residencia fuera de la provincia	18
Biopsia Positiva para otra causa	18
Isapre - Fuerzas Armadas	6
Total	82

7.1.1 Características sociodemográficas

De acuerdo al análisis descriptivo de las variables sociodemográficas las mujeres estudiadas (ver Tabla 6), las comunas de residencia que concentraron el mayor porcentaje de los casos correspondió a San Antonio con un 72,7% y Cartagena con un 15,4% respectivamente. El 89,2% de las mujeres residían en áreas urbanas.

La edad promedio correspondió 51,7 años (DS 14,4 años), en el grupo de 20 a 64 años encontramos el 78% de los casos de mujeres con diagnóstico de CaCu.

Según el estado civil el 60 % declaró al momento del diagnóstico estar casada, y el 65 % hacía referencia a una relación estable. Relacionado a la escolaridad el 42,5 % tenía estudios básicos y el 5,8 % sin instrucción. El 53,9% de los casos estaba clasificado como Fonasa A.

En relación a la actividad declarada al momento del diagnóstico, el 70,6 % de las mujeres señaló que cumplía con funciones de labores de casa. El 28,7% eran mujeres que presentaron la condición de jefe de hogar.

El 96,4% de los casos pertenecían a familias vulnerables y según la información geográfica del plano regulador de la comuna de San Antonio y censo 2002 (manzanas censales), el 28,6% de los casos residían en manzanas censales no pobres, y el 5,1% residían en zona de pobreza crónica, según el indicador censal compuesto NBI (necesidades básicas insatisfechas).

**Tabla 6: Características sociodemográficas de mujeres estudias.
Provincia de San Antonio 1997-2007**

Variable	Frecuencia (n)	(%)
Número total de Mujeres	143	
Comuna de Residencia		
Algarrobo	5	5,0
El Quisco	6	4,2
El Tabo	2	1,4
Cartagena	22	15,4
San Antonio	104	72,7
Rocas de Santo Domingo	4	2,8
Total	143	100,0
Área de residencia		
Urbana	124	89,2
Rural	15	10,8
Total	143	100,0
Grupo etario programa CaCu		
< 25 Años	3	2,1
25 a 34 Años	7	5,0
35 a 44 Años	40	28,0
45 a 54 Años	42	29,4
55 a 64 Años	22	15,4
65 y Mas	29	20,3
Total	143	100,0
Escolaridad		
Analfabeta	8	5,8
Básica	59	42,5
Media	67	48,1
Técnica-Superior	5	3,6
Total	139	100,0
Previsión		
Fonasa A	77	53,9
Fonasa B	53	37,1
Fonasa C	6	4,1
Fonasa D	7	4,9
Total	143	100,0
Estado Civil		
Soltera	31	21,7
Casada	86	60,1
Viuda	15	10,5
Separada	4	2,8
Conviviente	7	4,9
Total	143	100,0

Variable	Frecuencia (n)	(%)
Actividad		
Labores de Casa	101	70,6
No Profesional	25	17,5
Técnico-Profesional	3	2,1
Pasivo	13	9,1
Trabajadora Sexual	1	0,7
Total	143	100,0
Relación Jefe de Hogar		
Jefe de Hogar	33	28,7
Otra Relación	82	71,3
Total	115	100,0
Familia Vulnerable		
No Vulnerable	4	3,6
Vulnerable	108	96,4
Total	112	100,0
Vulnerabilidad Social		
Primer	71	63,4
Segundo	21	18,8
Tercer	16	14,3
Cuarto	1	0,9
Quinto	3	2,7
Total	112	100,0
Residencia en áreas según % de pobreza		
Área no pobre	28	28,6
1 -33%	51	52,0
34 -36 %	14	14,3
67- 100 %	5	5,1
Total	98	100,0
Pobreza según, NBI		
No pobre	28	28,6
Pobreza inercial/reciente	65	66,3
Pobreza crónica	5	5,1
Total	98	100,0

Fuente: Fichas clínicas, registro civil e identificación, Fonasa, SII, Mideplan, Ficha de protección social, Dirección provincial educación.

7.1.2 Análisis hábito tabáquico

En relación al consumo de tabaco el 48 % de las mujeres declaró consumo de tabaco. La proporción de mujeres que mantenía el hábito entre los 5 a 10 años correspondió a 29,5 %, mientras que el 68,9 % de los casos señala hábito tabáquico por más de 10 años.

En relación al consumo diario por persona, el promedio de cigarrillos al día fue de 3,5 (DS 1,8), con un promedio de 2,7 paquete /año (DS 1,8). Siendo 15,2 años (DS 6,1) el periodo promedio de consumo (ver Tabla 7).

**Tabla 7: Hábito tabáquico de Mujeres estudiadas.
Provincia de San Antonio 1997-2007**

Variable	Frecuencia (n)	(%)
Refiere consumo de Tabaco		
No Fuma	66	52,0
Si Fuma	61	48,0
Total	127	100,0
Consumo de tabaco 5 - 10 años		
Si	18	29,6
No	43	70,5
Total	61	100,0
Consumo tabaco > 10 años		
Si	42	68,9
No	19	31,2
Total	61	100,0

Fuente: Fichas clínicas y ginecológicas

7.1.3 Antecedentes Gineco obstétricos

En relación a los datos Gineco obstétricos (ver Tabla 8), la edad promedio de la menarquia correspondió a 12,8 años (DS=1,7). El 73,5 % declaró inicio de actividad de sexual antes de los 20 años, el 59,2% refiere haber tenido dos o más parejas.

En relación a los antecedentes obstétricos el 63,5 % refieren entre 2 a 4 embarazos, el 61,4% declaró nunca haber tenido abortos, el 93,1% presentó parto vía vaginal. El 41,7 % señaló el uso de métodos anticoncepción hormonal (al momento del diagnóstico).

Aproximadamente el 47 % de las mujeres se encontraban en el periodo postmenopáusico de las cuales el 88,7% refirió no haber utilizado terapia de reemplazo hormonal. Finalmente más del 93% de las mujeres no presenta registros de infecciones de transmisión sexual.

**Tabla 8: Antecedentes Gineco Obstétricos de mujeres estudiadas.
Provincia de San Antonio 1997-2007.**

VARIABLES	Frecuencia (n)	%
Edad inicio actividad sexual		
Menor 16 años	26	19,1
16-19 años	74	54,4
Mayor 20 años	36	26,5
Total	136	100,0
Número de pareja sexual declarada		
Una pareja	51	40,8
2 - 4 parejas	70	56,0
5 y más parejas	4	3,2
Total	125	100,0
Número Gestaciones		
Nuligesta	5	3,7
1-4 gestaciones	82	63,5
Más de 5 Gestaciones	50	36,5
Total	137	100,0
Número de Abortos		
Nunca	81	61,4
1 - 3 abortos	48	36,4
Más de 4 abortos	3	2,2
Total	132	100,0
Total de Partos		
Nulípara	1	0,8
1 - 4 Partos	100	75,8
Gran multípara	31	23,4
Total	132	100,0
Partos Vaginales		
Nunca Partos Vaginales	9	6,9
Partos Vaginales	122	93,1
Total	131	100,0
Realiza Planificación Familiar		
No realiza	34	26,2
Si realiza	96	73,8
Total	130	100,0
Anticoncepción Hormonal		
No usa Anticoncepción Hormonal	56	58,3
Usa Anticoncepción Hormonal	40	41,7
Total	96	100,0
Menopausia		
Sin Menopausia	76	53,2
Menopausia	67	46,8
Total	143	100,0
Usaria Terapia Reemplazo Hormonal		
No usa Terapia Reemplazo	47	88,7
Usa Terapia Reemplazo	6	11,3
Total	43	100,0

Fuente: Fichas clínicas y ginecológicas

7.2 Historia de tamizaje: Análisis de Citologías de las mujeres en estudio.

Según el análisis de la historia de tamizaje 49,7% nunca se realizó Pap en forma preventiva, el Pap vigente (dentro de los últimos 3 años) se encontró en el 32,9% de las mujeres. La causa de consulta por la que se tomó el Pap y que da inicio al estudio en UPC (Pap índice) el 48,3% lo realizó por molestias y síntomas de origen ginecológico, de estos un 57,2% correspondió a lesiones de alto grado y probables carcinoma, llama la atención que 6 casos fueron Pap normales. La sospecha clínica como causa de referencia a UPC fue casi del 60 %.(ver Tabla 9).

Tabla 9: Antecedentes de Pap de las mujeres beneficiarias en estudio.

Provincia de San Antonio.1997-2007		
VARIABLES	Frecuencia (n)	(%)
Citologías previas a diagnóstico		
Se realizó alguna vez examen	72	50,3
Nunca se realizó examen	71	49,7
Total	143	100,0
Papanicolaou Vigente		
Vigente	47	32,9
No Vigente + nunca Pap	96	67,1
Total	143	100,0
Causa de citología de la que proviene Pap índice		
Tamizaje	46	32,2
Síntomas	69	48,3
Nunca Pap	28	19,6
Total	143	100,0
Resultado Papanicolaou Índice		
Normal	6	5,2
Probable Lesión Intraepitelial de bajo grado	28	24,6
Probable Lesión Intraepitelial de Alto grado	31	27,0
Probable Carcinoma	35	30,2
99 Inadecuada/Desconocido	15	13,0
Total	115	100,0
Causa referencia a Patología cervical		
Citología alterada	53	37,1
Sospecha clínica	85	59,4
Sin dato/sin citología	5	3,5
Total	143	100,0

Fuente: Ficha y epicrisis servicio Oncología, Ficha clínica y ginecológica

7.3 Análisis antecedentes estudios Histológicos y Manejo Oncología

Del total de los informes anatomopatológico el 90% correspondió a carcinoma epidermoide (células escamosas), el 7,7% al tipo adenocarcinoma, el 82,5% de las biopsias presentó buena diferenciación (ver Tabla 10).

De acuerdo al tamaño del tumor el 83,2% presentó un tamaño igual o superior a los 4 cm. Cerca del 55 % se encontró en estadios precoces (según FIGO) y el 76,9% presentó invasión tumoral a vagina / parametrios (ver Tabla 10).

El 81,8% de las mujeres se realizó tratamiento con fines curativos, el manejo oncológico correspondió a Radioquimioterapia en el 47,6% de los casos. De acuerdo a los protocolos de tratamiento para quienes recibieron Radioquimioterapia se planificó radioterapia externa, Braquiterapia intracavitaria y quimioterapia endovenosa semanal basada en cisplatino. Se logró realizar Braquiterapia en el 96,4 % de las pacientes. La mediana de días en completar el tratamiento fue de 61 días. La tolerancia al esquema de quimioterapia (al menos 4 ciclos de quimioterapia) se completó en el 88,9 % de las pacientes (ver Tabla 11).

Finalmente el 88,9% de las pacientes completó el tratamiento propuesto por el comité de oncología, de las cuales el 86,3% se calificó como respuesta efectiva al tratamiento (ver Tabla 11).

Se observó recidivas en el 18,9% de los casos, de las cuales el 70,4% fue a nivel loco-regional. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de recidiva a la defunción fue de 6,7 meses (ver Tabla 12).

Tabla 10: Estudio histopatológico y Etapificación de las mujeres beneficiarias en estudio. Provincia de San Antonio.1997-2007

Variables	Frecuencia (n) (%)	
Diagnóstico Histopatológico		
Epidermoide	129	90,2
adenocarcinoma	11	7,7
Adenoescamoso	3	2,1
Total	143	100,0
Grado de Diferenciación celular		
Bien diferenciado	118	82,5
Pobrementemente diferenciado	25	17,5
Total	143	100,0
Tamaño tumor		
menor de 4 cm	24	16,8
Igual o mayor 4 cm	119	83,2
Total	143	100,0
Etapificación		
1 1 b 1	29	20,3
2 1 b 2	5	3,5
3 2 a	12	8,4
4 2 b	32	22,4
5 3 a	50	35,0
6 3 b	10	7,0
7 4 a	4	2,8
8 4 b	1	0,7
Total	143	100,0
Etapificación (según compromiso)		
Tumor < 4 cm (E I)	29	20,3
tumor > 4 cm no alcanza pared pelvis (II-V)	99	69,2
Compromiso renal y/o órganos adyacentes (VI-VII)	14	9,8
Compromiso a distancia (VIII)	1	0,7
total	143	100,0
Presenta compromiso parametrios /vaginal		
Sin compromiso	33	23,1
Presenta Compromiso	110	76,9
Total	143	100,0

Fuente: Ficha y epicrisis servicio Oncología

Tabla 11: Manejo y Tratamiento de las mujeres beneficiarias en estudio.

Provincia de San Antonio.1997-2007

Variab les	Frecuencia (n)	(%)
Realiza tratamiento		
Realiza tratamiento con fines curativos	117	81,8
Realiza tratamiento con fines paliativos	26	18,2
Total	143	100,0
Tratamiento oncológico realizado		
Radio-quimioterapia	68	47,6
Radioterapia exclusiva	23	16,1
Cirugía (Rd-Qm)	26	18,2
Fines paliativos-no realiza	26	18,2
total	143	100,0
Cumple y finaliza tratamiento propuesto		
Cumple	104	88,9
No Cumple	13	11,1
Total	117	100,0
Respuesta final a tratamiento oncológico		
Tratamiento Efectivo	101	86,3
Fracaso de tratamiento	16	13,7
Total	117	100,0

Fuente: Ficha y epicrisis servicio Oncología

Tabla 12: Recibida de Tumor en mujeres beneficiarias en estudio.

Provincia de San Antonio.1997-2007

Variab les	Frecuencia (n)	(%)
Recidiva		
No presenta	74	51,5
presenta	27	18,9
Sin dato	42	29,4
Total	143	100,0
Tipo de recidiva		
Loco regional	19	70,4
A distancia	8	29,6
Total	27	100,0

Fuente: Ficha y epicrisis servicio Oncología

7.4 Análisis de Sobrevida

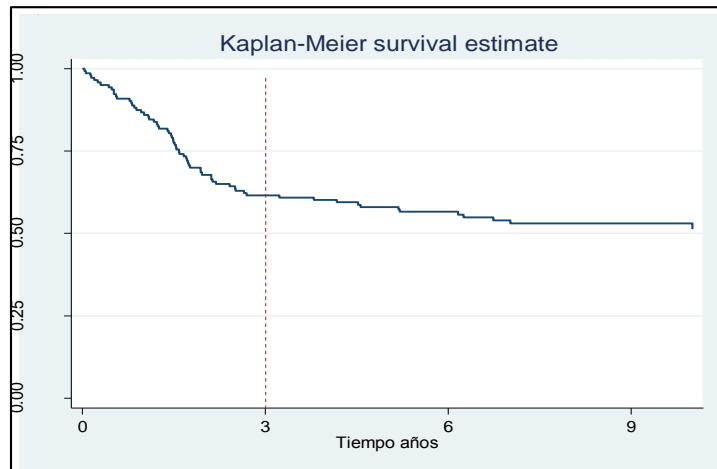
En la tabla 13 y figura 4 se muestra la sobrevida de Kaplan-Meier a 5 y 10 años, en la cual se observó que la mayoría de las muertes ocurrieron en los primeros 3 años de observación (55 de 67 defunciones), lo que da como resultado que la sobrevida se redujo en un 38,6% (1- 0,6154), siendo alta comparada con la reducción total que es de un 48,7% (1- 0,5147).

La mediana de tiempo de seguimiento correspondió a 5,73 años.

Tabla 13: Tabla de Vida de las mujeres con Cáncer Cervicouterino. Provincia de San Antonio.1997 -2007

Intervalo año	N° de pacientes en el intervalo	Fallas	Proporción de fallas	Supervivencia acumulada	IC 95%
0 - 1	143	19	0.13	0.87	0.80 0.91
1 - 2	124	27	0.32	0.68	0.60 0.75
2 - 3	97	9	0.38	0.62	0.53 0.69
3 - 4	88	2	0.40	0.60	0.52 0.68
4 - 5	86	3	0.42	0.58	0.50 0.66
5 - 6	80	2	0.43	0.57	0.48 0.64
6 - 7	68	3	0.46	0.54	0.46 0.62
7 - 8	56	1	0.47	0.53	0.44 0.61
8 - 9	47	0	0.47	0.53	0.44 0.61
9 - 10	39	0	0.47	0.53	0.44 0.61
10 - 11	32	1	0.49	0.51	0.42 0.60

Figura 4: Sobrevida Cáncer Cervicouterino. Provincia de San Antonio.1997 -2007



7.5 Factores pronósticos de mortalidad por Cáncer Cervicouterino.

En el análisis multivariado se incluyeron las variables que se asocian a la sobrevida por CaCu, siendo las asociadas a tamizaje, al tumor y el tratamiento. Además se ajustaron por potenciales variables confusoras que podían influir en la asociación del CaCu con la mortalidad: edad, sexo, escolaridad, pobreza (NBI y residencia en áreas pobres), familia vulnerable.

7.5.1 Tamizaje

La sobrevida difiere significativamente en las mujeres que se realizaron Pap en forma preventiva. En el análisis crudo, las mujeres sin historia de tamizaje previos al Pap índice , comparada con el estándar incrementaron el riesgo de muerte durante el periodo de seguimiento en un 83%,(HR 1,83 ;IC 95% ,1,12 - 2,99 ; $p=0,016$) (ver Tabla 14 y Figura 5). Situación similar ocurre con la causa de derivación a UPC, al comparar con el estándar, las mujeres que fueron referidas por sospecha clínica durante el periodo de seguimiento presentaron un riesgo de muerte de 2,93 veces mayor, (HR 2,9 ;IC 95% , 1,67 - 5,15; $p=0,00$), al ajustar el modelo se apreció que en ambos casos el efecto se va (ver Tabla 14 y Figura 6).

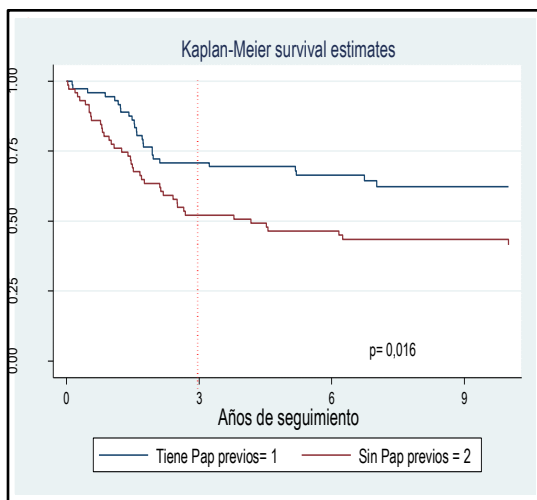


Fig. 5. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, Antecedente de Historia de Pap previos.

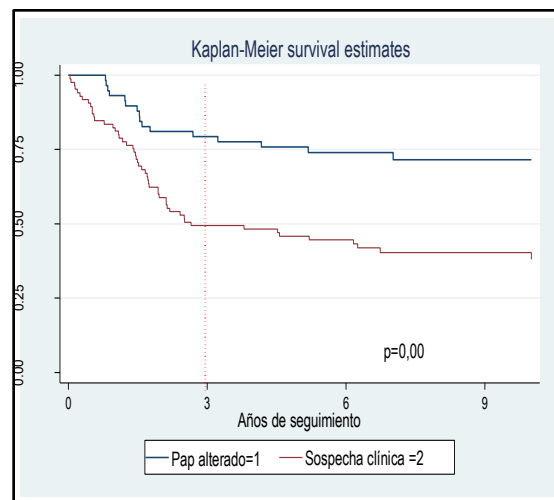


Fig. 6. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, causa der referencia a UPC.

Tabla 14: Hazard Ratios (HR) para los factores pronósticos asociados Al tamizaje en mujeres con Cáncer Cervicouterino. Provincia de San Antonio.1997-2007.

Variables de tamizaje	HRc	IC 95%		p-value	HRa	IC 95%	
Pap previos							
Se realiza Pap previos	1				1		
Nunca Pap	1.83	1.12	2.99	0,016	1.01	0.48	2.14
Vigencia de Pap							
Vigente	1				1		
No Vigente + nunca Pap	1.68	0.96	2.94		0.82	0.33	1.99
Causa Pap APS							
Tamizaje	1				1		
Síntomas	1.36	0.73	2.52		0.49	0.19	1.21
Causa derivación UPC							
Citología alterada	1				1		
Sospecha clínica	2.93	1.67	5.15	0,00	1.27	0.58	2.79

HRc: Hazard Ratios crudo.

HRa: Hazard Ratios ajustado por: edad, escolaridad, NBI, familia vulnerable.

IC95%: Intervalos de confianza al 95 % para las HR calculados

7.5.2 Factores Tumorales

En relación a los factores tumorales ,en el modelo crudo y ajustado se pudo determinar que i) histológicamente los tumores pobremente diferenciados tienen 2,6 veces más riesgo,(HR 2,6;IC 95%, 1,29 - 5,17 ;p=0,00),comparados con el estándar, ii) la gradiente según estadio de la enfermedad, las mujeres que fueron diagnosticada en estadio precoz (estadio II) ,se pierde el efecto al ajustar el modelo, además se observó un aumentó el riesgo en 2,6 veces ,(HR 2,6 ; IC 95% , 1,28 – 6,.68 p=0,00), cuando la enfermedad se diagnosticó en estadio III, comparadas con el estándar iii) se evidenció diferencias significativas cuando el tamaño del tumor era igual o superior a 4 cm, aumentando el riesgo de muerte 15 veces, (HR 15; IC 95%, 1,92 - 120,43; p=0,00) , iv) la invasión del tumor hacia vagina y parametrios, aumentó el riesgo de muerte durante el periodo de seguimiento en 9 veces,

(HR 9;IC 95% , 2,13 - 41,76; p=0,00), al compararlo con el estándar. No se observó asociación estadística con el tipo histológico (ver Tabla 15 y Figura 7-10).

El pronóstico de sobrevida de las mujeres con CaCu asociada al estadio clínico, observamos que declinó a medida que se encuentra en estadios superiores, siendo de un 91% para el estadio I y de un 20% para el estadio IV. (Tabla 16)

Tabla 15: Hazard Ratios (HR) para factores pronósticos asociados a factores tumorales en mujeres con Cáncer Cervicouterino. Provincia San Antonio.1997-2007.

Variables	HRC	IC 95%		HRa	IC 95%		p-value
Tipo Histológico							
Epidermoide	1			1			
adenocarcinoma	1.41	0.61	3.27	0.73	0.28	1.90	
Grado de diferenciación							
Bien diferenciado	1			1			
Pob. diferenciado	4.32	2.55	7.32	2.58	1.29	5.17	0,00
Estadio							
Estadio I	1			1			
Estadio II	4.75	1.38	16.94	0.88	0.40	1.98	
Estadio III	15.57	4.81	50.37	2.91	1.28	6.68	0,00
Estadio IV	24.06	5.37	107.80	17.74	1.69	185.39	0,00
Tamaño tumoral							
menor de 4 cm	1			1			
Igual o mayor 4 cm	9.81	2.40	40.10	15.20	1.92	120.43	0,00
Compromiso para/vagina							
Sin compromiso	1			1			
Presenta Compromiso	9.89	3.10	31.53	9.43	2.13	41.76	0,00

HRc: Hazard ratios crudo.

HRa: Hazard Ratios ajustado por: edad, escolaridad, NBI, familia vulnerable.

IC95%: Intervalos de confianza al 95 % para las HR calculados

Tabla 16 Sobrevida a 5 años de las mujeres con CaCu, Según estadio. Provincia de San Antonio.1997 – 2007.

Estadio	Sobrevida	I	C	95%
Estadio I	0.91	0.76	0.97	
Estadio II	0.73	0.57	0.84	
Estadio III	0.32	0.20	0.44	
Estadio IV	0.20	0.01	0.58	

Fuente: elaboración propia a partir de los datos

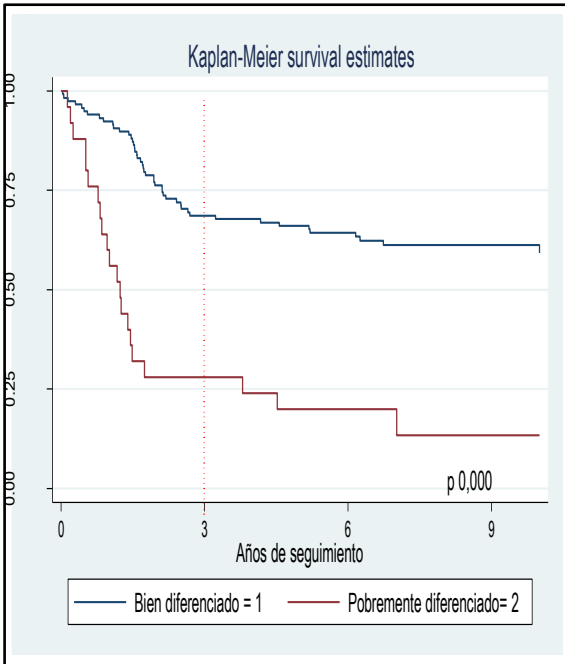


Fig. 7. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, características de diferenciación de la Biopsia.

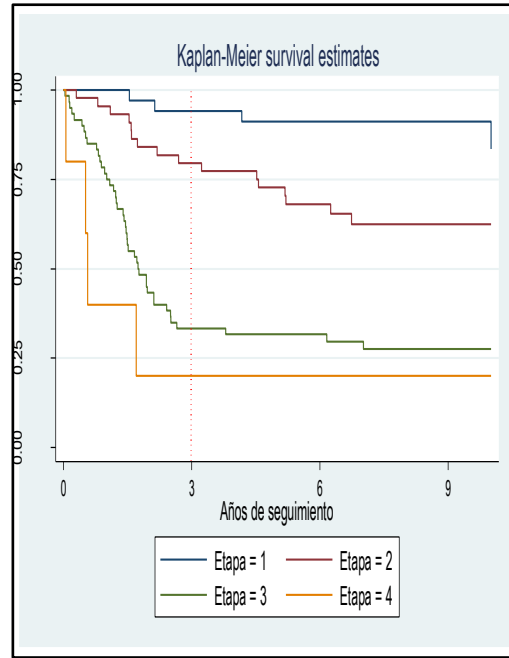


Fig. 8. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, estadio clínico.

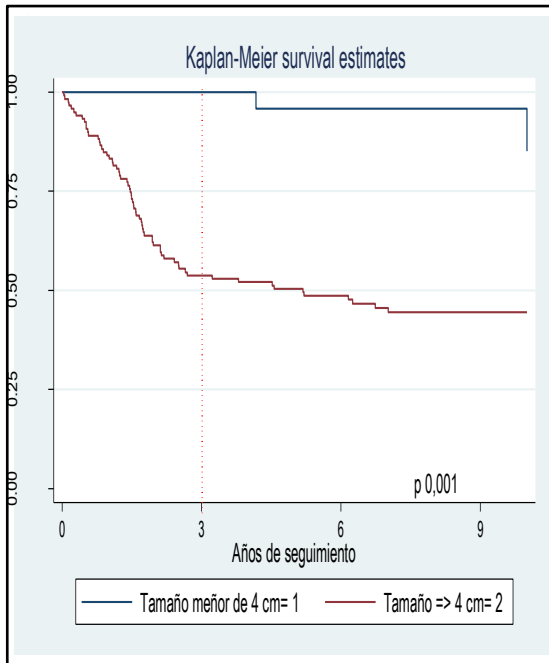


Fig. 09. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, tamaño tumor.

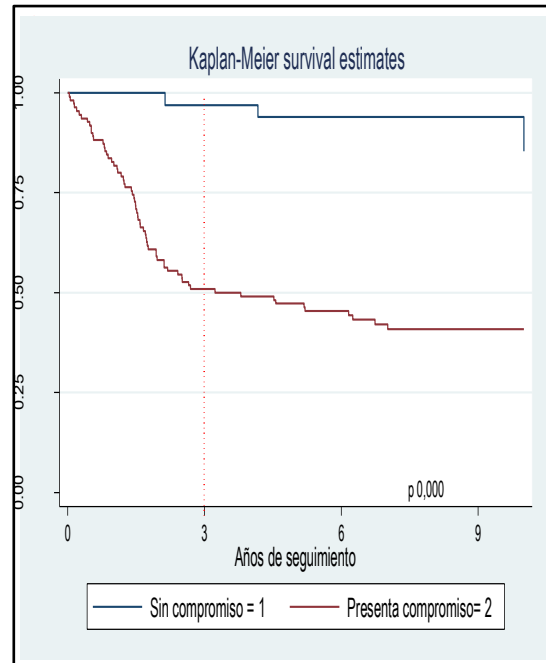


Fig.10. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, compromiso vagina y parametrios.

7.5.3 Factores asociados a tratamiento

En relación al tratamiento y manejo del comité de oncología, se observó en el modelo ajustado que las mujeres que recibieron tratamiento paliativos aumentaron su riesgo de muerte comparado con el estándar durante el periodo de seguimiento en 13,6 veces, (HR 13,6; IC 95%, 5,22 - 35,75; p=0,00), las mujeres que no cumplieron el tratamiento aumentaron el riesgo de muerte durante el tiempo de seguimiento en 7,2 veces, (HR 7,2; I C 95%, 3,00 - 17,39; p=0,00), el fracaso de tratamiento propuesto por el comité al compáralo con el estándar aumentó el riesgo de muerte en 15,3 veces,(HR 15.3 ;IC 95% , 6,50 - 36,45 ;p=0,00),durante el periodo de seguimiento (ver Tabla 16 y Figuras 11-13).No se observó diferencias significativas para los protocolo de tratamiento utilizados.

Tabla 17 Hazard Ratios (HR) para los factores pronósticos asociados a Tratamiento, en mujeres con Cáncer Cervicouterino. Provincia San Antonio.1997-2007.

Variables	HRc	IC 95%		HRa	IC 95%		p-value
Realiza tratamiento oncológico							
Tratamiento con fines curativos	1			1			
Tratamiento con fines paliativos	15.19	8.65	26.68	13.67	5.22	35.75	0,00
Tratamiento Realizado							
Radio-quimioterapia	1			1			
Radioterapia exclusiva	1.00	0.54	1.87	0.65	0.31	1.34	
Finaliza tratamiento							
Cumple	1			1			
No Cumple	9.88	4.77	20.46	7.22	3.00	17.39	0,00
Respuesta final tratamiento							
Tratamiento efectivo	1			1			
Fracaso de tratamiento	15.84	7.74	32.42	15.39	6.50	36.45	0,00

HRc: Hazard Ratio crudo.

HRa: Hazard Ratio ajustado por: edad, escolaridad, NBI, familia vulnerable.

IC95%: Intervalos de confianza al 95 % para las Hazard Ratios calculados

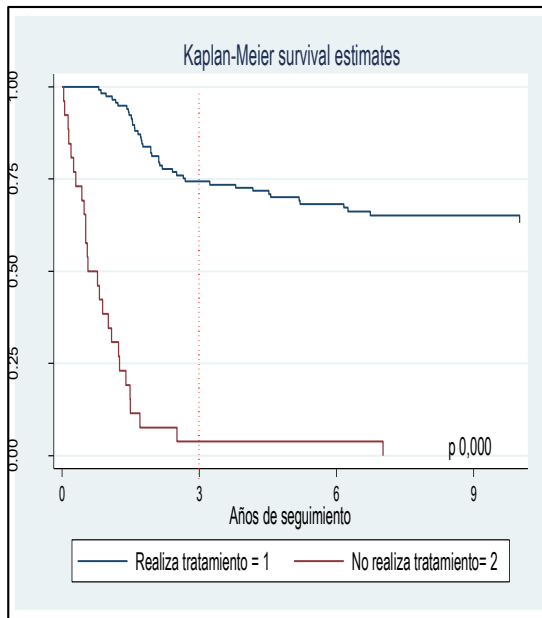


Fig. 11 Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, realiza tratamiento.

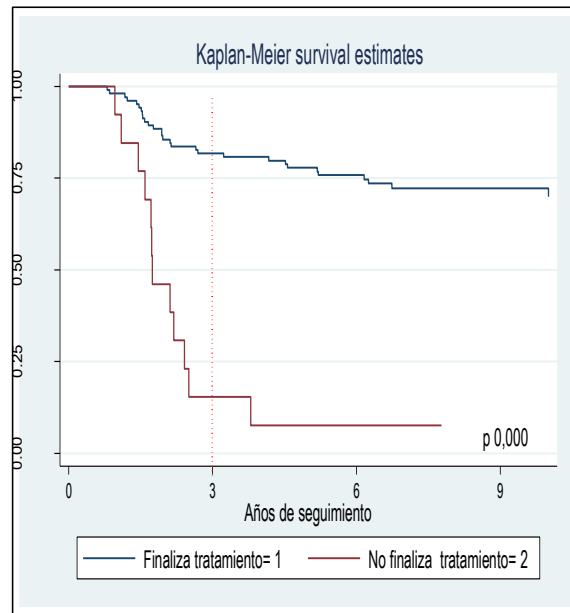


Fig. 12. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, finalización de tratamiento.

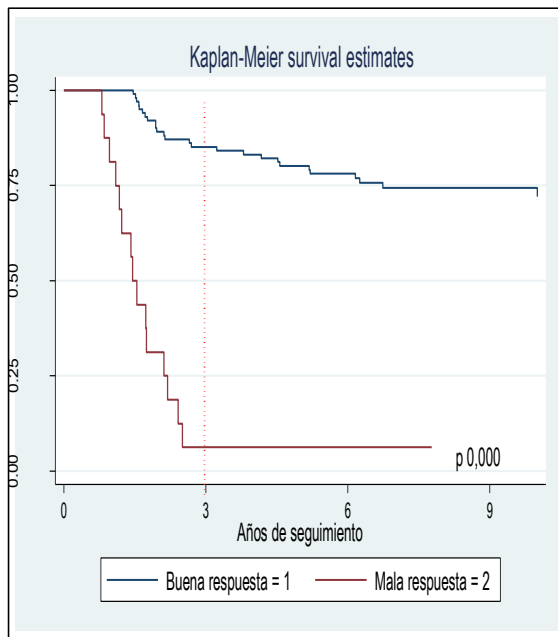


Fig. 13. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida según, respuesta final a tratamiento.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

8.1 Principales resultados observados

La edad promedio correspondió a 51,7 años (DS 14,4 años), en el grupo de 35 a 64 años encontramos el 72,8% de los casos de mujeres con diagnóstico de CaCu. La escolaridad el 42,5 % curso estudios básicos y el 5,8 % no tiene instrucción. El 53,9 % clasifica Fonasa A.

El 70,6 % de las mujeres declaró actividad de labores de casa. El 28,7 % correspondió a jefe de hogar. El 96,4 % de los casos pertenecían a familias vulnerables, el 28,6% de los casos residían en manzanas censales no pobres, y el 5,1 % residen en zona de pobreza crónica.

En relación al consumo de tabaco el 48 % de las mujeres declara consumo de tabaco. La proporción de mujeres que mantuvo el hábito entre los 5 a 10 años corresponde a 29,5 %, mientras que el 68,9 % de los casos señaló hábito tabáquico por más de 10 años

El 73,5 % declaró inicio de actividad de sexual antes de los 20 años, el 59,2 % refiere haber tenido dos o más parejas.

En relación a los antecedentes obstétricos el 63,5 % declararon entre 2 a 4 embarazos, el 61,4% declaró nunca haber presentado abortos, el 93,1% presentó parto vía vaginal. El 41,7 % señaló el uso de métodos anticoncepción hormonal (al momento del diagnóstico).

El 49,7% nunca se realizó Pap en forma preventiva, el Pap se encontraba vigente en el 32,9% de las mujeres. El 48,3% consultó por molestias y signos clínicos lo que da origen al Pap índice, las lesiones de alto grado y probables

carcinoma se encontró en el 57,2% de las citologías. La sospecha clínica como causa de referencia a UPC correspondió al 59,4%.

El estudio histopatológico indicó que el 90% correspondió a carcinoma tipo epidermoide, el 82,5% de las biopsias presentó buena diferenciación. El 83,2 % de los casos de estudio presentó un tamaño tumoral igual o superior a 4 cm. El 54,6 % de los casos se encuentra en estadios precoces (según FIGO) y el 76,9% presentó invasión tumoral a vagina y parametrios.

En el 81,8% de los casos se realizó tratamiento con fines curativos, completando el esquema propuesto por el comité en el 88,9 %. Se determinó una buena respuesta al tratamiento en el 86,3% de los casos y las recidivas se presentaron en el 26,7% de las pacientes.

La mediana de tiempo de seguimiento correspondió a 5,73 años. La supervivencia a 5 y 10 años, se aprecia que la mayoría de las muertes ocurren en los primeros 3 años de observación (55 de 67 defunciones), lo que da como resultado que la supervivencia se reduzca en un 38,6% (1-0,6154), siendo alta comparada con la reducción total que es de un 48,7% (1-0,5147).

En el análisis crudo, las mujeres sin historia de tamizaje previos al Pap índice, comparada con el estándar aumentan el riesgo de muerte en 1.83 veces (HR 1,83 ;IC 95% ,1,12 - 2,99 ; p=0,016) . Situación similar ocurre con la causa de derivación a UPC, al comparar con el estándar, las mujeres referidas por sospecha clínica aumentaron el riesgo de muerte de 2,93 veces, (HR 2,9 ;IC 95% , 1,67 - 5,15; p=0,00), al ajustar el modelo se apreció que en ambos casos el efecto se va.

En relación a los factores tumorales ,en ambos modelos se determinó que i) histológicamente los tumores pobremente diferenciados tenían 2,6 veces más

riesgo,(HR 2,6;IC 95%, 1,29 - 5,17 ;p=0,00),comparados con el estándar, en el periodo de seguimiento ii) de acuerdo al estadio de la enfermedad, las mujeres diagnosticadas en estadio precoz (estadio II) en el modelo ajustado el efecto desaparece ,además se observó un aumentó el riesgo para el estadio III en 2,6 veces ,(HR 2,6 ; IC 95% , 1,28 – 6.68 p=0,00), cuando la enfermedad se diagnosticó en estadio III, iii) el tamaño del tumor \geq a 4 cm, aumentó el riesgo de muerte 15 veces, (HR 15; IC 95%, 1,92 - 120,43; p=0,00), al compáralo con el estándar , iv) la invasión tumoral de vagina y parametrios, aumentó el riesgo de muerte durante el periodo se seguimiento en 9 veces, (HR 9;IC 95% , 2,13 - 41,76; p=0,00).

El pronóstico de sobrevida de las mujeres con CaCu asociada al estadio clínico, observamos que declinó a medida que se encuentra en estadios superiores, siendo de un 91%para el estadio I y de un 20% para el estadio IV.

De acuerdo al tratamiento , se observó en el modelo ajustado que las mujeres con tratamiento paliativos aumentaron su riesgo de muerte comparado con el estándar en 13,6 veces,(HR 13,6; IC 95% , 5,22 - 35,75; p=0,00) , las mujeres que no cumplieron el tratamiento al compararlos con el estándar aumentaron el riesgo de muerte 7,2 veces,(HR 7,2 I; C 95% , 3,00 - 17,39 ;p=0,00) , el fracaso de tratamiento propuesto por el comité al compáralo con el estándar aumentó el riesgo de muerte en 15,3 veces,(HR 15.3 ;IC 95% , 6,50 - 36,45 ;p=0,00),durante el periodo de seguimiento.

8.2 Análisis de la literatura Internacional y Nacional a la luz de los resultados

8.2.1 Covariables estudias: factores sociodemográficos y tamizaje

De acuerdo a los resultados de mi estudio el nivel socioeconómico se midió por tres variables que permitieron un mejor acercamiento: familia vulnerable, indicador de necesidades básicas insatisfechas, calificación Fonasa e índice de pobreza, además la variable sociodemográfica de edad y escolaridad ,es importante destacar que los datos recogidos en relación e esta variables pudieran verse afectado por los ingresos familiares que permiten migración al interior Fonasa, así también las encuestas de vulnerabilidad social que permiten el acceso a la atención en el sistema público de salud y la incorporación de esta patología el años 2005 al GES que pudiera haber generado una migración de desde la salud privada a la salud publica d mujeres con CaCu . Teniendo en consideración estos aspecto los resultados son coincidentes con la literatura analizada donde el CaCu es la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en América Latina y el Caribe, y afecta desproporcionadamente a las mujeres más pobres⁽⁸⁴⁾, según resultados de Meta-análisis de la desigualdad social y el riesgo de cáncer de cuello uterino se encontró un aumento del riesgo de aproximadamente el 100% entre las categorías de alta y baja clase social para el desarrollo de cáncer de cuello uterino invasivo, y un aumento del riesgo de aproximadamente el 60% de la displasia, incluyendo el carcinoma in situ. A pesar de que se observó la diferencia en todos los países, fue más fuerte en los países de ingresos bajos / medios y en América del Norte que en Europa⁽⁸⁵⁾.

En relación al tamizaje Los resultados han demostrado que el programa no fue eficaz, o ha tenido un efecto limitado, alcanzando una cobertura muy baja en la población estudiada, lejos de los lineamientos del Ministerio de salud donde se estipula que la cobertura debería ser superior al 80 %.

Algunos de los factores que pueden además afectar los resultados tiene que ver con la falta de historia de tamizajes previos al año 1997 (implementación del Cito-Expert desde 1997) y a un grupo de mujeres de más alto nivel socioeconómico tal vez porque estas mujeres tenían más probabilidades de tener acceso a las clínicas privadas a someterse a su Pap (resultados que no están registradas en Cito-Expert).

8.2.2 Sobrevida General

De acuerdo a estos resultados, podemos señalar que al estudiar la tasa de sobrevida CaCu según estadio clínico, se encontró que las pacientes con CaCu presentaron mayores tasas de sobrevida en estadios precoces con respecto a los estadios avanzados, esta diferencia es significativa ($p < 0.05$). Así el estadio I presentó a los cinco años una tasa de sobrevida 84% y para estadio II de un 63%, los casos con estadios III tienen baja sobrevida a los cinco años, 28%. Similares hallazgos encontramos en los reportados en Chile por San Martín T. col. y Solís J. y col. (12, 86). En relación a los estadios III y IV destaca una menor sobrevida (estadio III 28% vs 37,9%) en lo encontrado por Sepúlveda V. y col, el estadio IV 20%, superior a lo reportado en la literatura nacional (13, 82).

Esta situación es similar a la reportada por la Sociedad Americana de Cancer y la FIGO donde la sobrevida para el estadio I y II es de un 85% y un 75% respectivamente. [\(8, 59\)](#)

La menor sobrevida para el estadio III, puede corresponder en nuestro estudio a factores como consulta tardía y que parte de la cohorte del estudio se conformó en el periodo previo al protocolo actual de manejo con Radioquimioterapia.

Lewis M, al analizar la situación del CaCu en América Latina y el Caribe, señala “En América Latina, la supervivencia de las mujeres con cáncer Cervicouterino es más corta porque a menudo solicitan atención cuando la enfermedad ya está avanzada. La baja supervivencia también se relaciona con una atención inadecuada y un tratamiento incompleto” [\(16\)](#).

8.2.3 Sobrevida en relación a tamizaje

Un elemento importante de discusión es el hecho de que a pesar de la reducción significativa de la mortalidad por CaCu entre 1987 y 2010, fundamentalmente por el aumento en la cobertura del Pap y protocolos establecidos de manejo y tratamiento, al momento del diagnóstico. Si bien en la actualidad con la evidencia acumulada sigue siendo un punto de inflexión la importancia del examen de Pap, en este estudio se destaca que el 67,1% nunca se realizó examen o que no se encontraba vigente.

El CaCu ha sido una prioridad para las instituciones de salud del país. Si bien la inclusión del Pap como prueba de tamizaje ha hecho que la incidencia de esta enfermedad aumente, se debe reconocer también que este incremento se debe a una elevación en el número de carcinomas in situ, cuyo pronóstico en el largo plazo es más favorable para las pacientes [\(58\)](#).

Por otro lado, se puede concluir también que la edad en que se realizó el diagnóstico de CaCu se relaciona con el pronóstico de las pacientes. En nuestro se puede observar que la sobrevida disminuye conforme aumenta la edad de estas, notándose que las pacientes con edades superiores a los 65 años presentan las probabilidades más bajas de sobrevida. Situación similar apreciamos en trabajos de Kahn J. y cols [\(66\)](#) , por otra parte Loca A. y col refuerzan la idea señalando ,que esto puede estar asociado también a que conforme aumenta la edad de diagnóstico, la proporción de carcinomas invasores se hace mayor, siendo esto también una posible causa de la menor sobrevida. Por lo tanto, se podría suponer que la probabilidad de sobrevida es mayor en aquella mujer a quien se le realiza el diagnóstico de CaCu en edad temprana, y que esto puede relacionarse con la alta proporción de carcinomas in situ diagnosticados en esta etapa de la vida y cuyo pronóstico es más favorable[\(77\)](#).

A pesar que el CaCu sigue siendo una prioridad para el Minsal, aún no se logran coberturas adecuadas de tamizaje (Pap), con el fin de detectar en forma temprana el carcinoma in situ o las lesiones intraepiteliales cuyo pronóstico es más favorable y su manejo y tratamiento es menos costoso. Desafortunadamente, la cobertura de Pap nunca alcanzó al ideal de 80%, meta indicada en el programa y tomada de la experiencia sobre este problema en países nórdicos. Los mejores porcentajes nacionales no superaron el 67% y en los últimos años se observa un grave deterioro en la cobertura llegando a un promedio de 59% el año 2011.

Tras los resultados obtenidos, solo queda continuar estimulando a los profesionales de la salud a realizar la prueba de Pap tan pronto como las pacientes

hayan iniciado su actividad sexual, esto, con el propósito de diagnosticar esta patología a menor edad, y en estadios tempranos de su desarrollo.

8.2.4 Sobrevida a factores tumorales

En relación al tipo histológico, el adenocarcinoma presenta una distribución porcentual menor a las cifras internacionales⁽⁶⁸⁾ correspondiente a un 7,7% del total de los cánceres Cervicouterinos.

Al analizar la sobrevida asociado a los factores tumorales según el grado de diferenciación histológica se encontró el carcinoma pobremente diferenciado tiene 2,6 veces más riesgo (HR 2,6; IC 95%, 1,29 - 5,17; p=0,00), comparados con el estándar. Similares hallazgo reportan Schorge y col. al analizar el grado histológico encontrando: bien diferenciado y moderadamente diferenciado (82%) y poco diferenciado (27,3%).⁽⁷¹⁾ Cuando compararon los tumores considerados bien diferenciados o moderadamente diferenciados v/s los pobremente diferenciados se pudo apreciar un contraste en la sobrevida global la que fue estadísticamente significativa (p = 0,023) ⁽⁷¹⁾.

Por el contrario a nivel nacional Sepúlveda V. y cols al comparar los diferentes grados de diferenciación no encuentran diferencias significativas en la sobrevida de las pacientes ⁽⁸²⁾.

La sobrevida y el control pélvico / local de la enfermedad se correlacionan con el estadio según la FIGO, si bien el pronóstico también depende de otros factores la evidencia muestra una estrecha relación. El tamaño tumoral e invasión de parametrios y vaginal son considerados los factores pronósticos más importantes en la sobrevida. Nuestro estudio presentó similitudes con la literatura al evidenciar

que el tamaño del tumor \geq a 4 cm, aumentó el riesgo de muerte 15 veces, (HR 15; IC 95%, 1,92 - 120,43; $p=0,00$).

Pecorelli S. y cols según el último informe FIGO, señalan la importancia del tamaño del tumor y su estrecha relación con el pronóstico. Para tumores < 5 cm, tratados con radioterapia, la sobrevida a 5 años es del 83 % .Tumores de tamaño igual o superior a 8 cm, la sobrevida es del 46 %. ($p=0,00$)⁽⁸⁾. Similares resultados reportan Solís J. y cols donde encontró que un diámetro tumoral clínico \geq 7 cm fue de mal pronóstico de sobrevida de un 58%⁽¹²⁾, además establece que el criterio de tamaño resulta ser impreciso y que una evaluación clínica del diámetro tumoral podría reflejar más exactamente el volumen tumoral y, por lo tanto, predecir de manera más precisa la extensión de la invasión de la pared pelviana.

Wagner A. y cols concluyen que el tamaño es independiente de pronóstico dentro de cada etapa en el cáncer de cuello de útero. Finalmente los resultados obtenidos se validan de acuerdo a los recientes cambios en el sistema de estadificación FIGO.⁽⁶³⁾

En relación a la invasión tumoral de vagina y parametrios los resultados de sobrevida son más bien controversiales, en nuestro estudio el compromiso de vagina y parametrios, aumenta el riesgo al compararlo con el estándar 9 veces, (HR 9; IC 95%, 2,13 - 41,76; $p=0,00$), si se consideran como factor pronostico, Wagner A. y cols establecen por el contrario que los resultados no son categóricos, la sobre vida no se asocia al compromiso de pared ($P > 0,05$). Kim H. y cols por su parte establecen que el volumen del tumor y la invasión del cuerpo uterino determinada por resonancia magnética fueron factores pronósticos significativos para los pacientes con CaCu (vol. tumoral \geq 30 ml, $p = 0,012$ y la invasión del

cuerpo uterino ($P = 0,020$), por lo cual el uso de estos parámetros, incorporados a modelos multivariados son factores pronósticos de sobrevida.⁽⁶⁴⁾

8.2.5 Tratamiento y manejo Oncológico

En Chile, en 1999, se definió un protocolo para el tratamiento del cáncer Cervicouterino invasor, incorporándose la Radioquimioterapia. Este manejo que está incorporado actualmente a las garantías explícitas en salud (GES) se basa en la recomendación de Salud Pública emitida por el INC de Estados Unidos basado en la evidencia de 5 estudios de fase 3 publicados, correspondientes a un número importante de pacientes tratadas con Radioquimioterapia concomitante, empleando todos ellos cisplatino.

Nuestro estudio reporta porcentajes de sobrevida a los cinco años similares a los entregados por otros investigadores nacionales^(11, 12, 86), cuando el estadio ingreso es precoz. Se señala la sobrevida para los estadio IB2 y IIB que completaron su tratamiento con radioterapia exclusiva (Rd) y/o radioterapia más quimioterapia concomitante (R-Qt), la tasa sobrevida fue 67,69% para la etapa IB2 y 73,14% para la etapa IIB, siendo los estadios más precoces los que presenta una mayor sobrevida.

En relación al protocolo de tratamiento no hay diferencias significativas, siendo necesario considerar que parte de la cohorte fue ingresada entre el año 1997-1999 previo a la incorporación del tratamiento asociado R-Qt, además casi el 20% no realiza tratamiento o solo es paliativo.

Los resultados pronóstico asociados a tratamiento son coincidente con la literatura internacional, Wagner A. y cols, Sepúlveda V. y col, describen resultados similares cuando las mujeres completan su tratamiento en dosis y esquema, Green

J y cols, en su meta análisis publicado 2005 que se basó en diecinueve ensayos (17 publicados y dos no publicados) incluyendo 4580 pacientes. Sugiere firmemente que los protocolos en base a quimiorradiación mejora la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. Además concluye que completar el tratamiento y seguimiento reduce en forma significativa la recidiva local y regional, dichos resultados son coincidentes con nuestro estudio.

Por otra parte la evaluación del tratamiento para conocer si fue efectivo, no se logró establecer un criterio común, de acuerdo a los aportes de expertos – un tratamiento es efectivo cuando el tamaño del tumor se reduce en un 50% – Green J y cols, en su meta análisis se refiere a la efectividad del tratamiento no sólo desde un criterio clínico, sino debe ser evaluada con el apoyo de imágenes, seguimiento a 5 y 10 años para evaluar la sobrevida libre de recidiva.

8.3 Fortalezas

La fortaleza radica en que el seguimiento de la cohorte de pacientes con CaCu se realizó hasta completar el quinto año del último caso que se ingresó para el estudio.

Además modelar con métodos paramétricos como Weibull nos permitió pronosticar la sobrevivencia de la cohorte fuera del horizonte de seguimiento que se definió en el estudio, los errores estándar de las estimaciones en general son más pequeñas por lo tanto más precisas, el modelo paramétrico es más potente y se requiere menor número de muestras.

8.4 Limitaciones

Mi estudio presenta algunas limitaciones y asumiendo la posibilidad de la existencia de diferentes tipos de sesgos y consciente de los problemas propios de los estudios de cohorte o de seguimiento, es que se han clasificado de acuerdo a si se refieren a (i) la definición de la población de estudio, (ii) la calidad de los conjuntos de datos, (iii) los resultados:

(i). Definición de la Población de estudio

Hay algunos problemas que han limitado conformación de la cohorte de estudio y que pueden incidir en la generalización de los resultados: (i) la falta de información sobre las mujeres que no participaron en el sector de la salud privada, (ii) la exclusión de las mujeres que no estaban registradas en FONASA, pero se trasladaron al sector de la salud pública más adelante, (iii) las mujeres que tuvieron una histerectomía y que conformaban un grupo de riesgo, (iv) la detección de las defunciones que solo se podrá realizar a nivel nacional con la base de datos del

Minsal, quedando excluida los posibles casos que se encuentren en el exterior,(v) otra limitación de mi población del estudio fue que el conjunto de datos FONASA no identifica a las mujeres que tuvieron una histerectomía. Sin embargo, las histerectomías deben ser poco frecuentes en Chile. Según datos de datos gubernamentales sólo aproximadamente 4.000 mujeres por año (de cualquier edad) a una histerectomía.

Tomando en consideración lo señalado es que se intentó corregir con una búsqueda amplia de casos no sólo los que ingresan a la unidad de patología Cervical del hospital Claudio Vicuña, sino también GES, Unidad manejo del dolor, egresos hospitalarios, Anatomía Patológica, Minsal, Hospital Carlos Van Buren.

(ii). La calidad de los conjuntos de datos

Los datos de mortalidad fueron de alta calidad con información completa en todos los campos. En relación a los datos de las historias de tamizaje de los casos se presentaron las siguientes dificultades con los registros del Cito-Expert:

- No se pudo contar con toda la información, los registros de Cito-Expert contenían información incompleta para las citologías así como los resultados de las biopsias.
- Los casos que ingresaron entre los año 1997 al 2000 al no estar sistematizado los procesos en los laboratorios de citodiagnóstico, la única posibilidad fue rescatar la información a nivel de cada consultorio de APS.
- Una tercera limitación del Cito-Expert, es que las mujeres que estaban en FONASA podían acceder a realización de exámenes citológicos en el extra sistema los cuales no serían registrados en la base nacional. Esta situación

podría haber sido un problema sobre todo para las mujeres en el grupo FONASA B, C y D, ya que son los que pueden acceder más fácilmente a sistemas privados de atención. Por tanto, debemos pensar que una proporción de las mujeres de FONASA D podría haber sido atendida en clínicas privadas, pero en presencia de un cáncer en etapa pre invasor o invasor podría haber sido tratada en el sector de la salud pública.

(iii). De los resultados

Para los errores durante el procesamiento de datos, se elaboró un plan de trabajo de limpieza de la base de datos y un análisis exploratorio para evaluar la consistencia de los datos y la detección de valores que son significativamente diferentes (outlier).

Errores en la captura de datos: Se realizó una doble captura del 40 % de los formularios para evaluar la consistencia de los datos, debiendo la diferencia no ser superior al 2%

Dado que el programa Cito-Expert data del año 1997 y no contiene la información previa de las beneficiarias, se elaboró plan de trabajo de terreno para poder obtener la máxima información a nivel de la atención primaria. De esta forma no afectar los resultados y conclusiones.

Al no poder tener información de primera fuente, podemos tener datos omitidos o incompletos lo que afectará el análisis y la reducción de la muestra. Para tal efecto se consideró múltiples fuentes de datos y la incorporación de los registros de atención primaria que contienen datos relacionados con los antecedentes regulación de fecundidad y Gineco obstétricos.

Con respecto al tamaño de la muestra, el número de eventos y la relación con el número de variables introducidas en el modelo final, se considera que los errores pudieron ser controlados; dado que el modelo presentó un adecuado ajuste y que inclusive, publicaciones sustentan el tamaño muestral.

Un conflicto de la literatura nacional ha sido encontrar estudios de sobrevida de los últimos 5 años, las cohortes son previas al año 2005.

8.5 Implicancias en salud pública y toma de decisiones

De acuerdo a la evolución entregada el año 2013 por el Ministerio de salud la región de Valparaíso presenta la tasa mortalidad por CaCu más alta publicada a nivel nacional.

El presente trabajo tiene implicancias no sólo desde un enfoque académico, sino su intención es proyectarse con una mirada de salud pública, siendo un aporte para provincia de San Antonio, con un estudio donde se aplica la metodología de sobrevida para el seguimiento de una cohorte local, además de contribuir con evidencia para el servicio de Patología cervical del Hospital Claudio Vicuña de San Antonio y servicio de oncología Hospital Carlos Van Buren.

La evidencia obtenida y su correlación con la literatura disponible nos permite señalar que la sobrevida si bien está determinada por el estadio de la patología y el manejo clínico, existen determinantes sociales que inciden en las acciones de promoción, acceso a salud, así también como factores inherentes a la gestión en salud como los son: la educación en salud para reducir conductas sexuales de alto riesgo, detección precoz a través de la prueba citológica, diagnóstico, tratamiento y control de las lesiones intraepiteliales, cumplimiento de protocolos diagnóstico y

terapéutico del CaCu, integrando a cada uno de los diferentes niveles de atención de salud.

También debemos señalar que se hace imprescindible reforzar estrategias para acciones preventivas que principalmente son realizadas en la atención primaria de salud, donde debemos fortalecer el programa de cáncer Cervicouterino, a través de:

- Promoción de salud con la implementación de técnicas educativas a ejecutar en escenarios de salud, docentes, laborales, los promotores de salud en las comunidades y la divulgación por los medios masivos de comunicación. (Educar y sensibilizar a la población para evitar prácticas sexuales de riesgo y las infecciones de transmisión sexual, tabaco etc.)

- Desarrollar acciones de salud dirigidas a sensibilizar a la población femenina acerca de la importancia de realizarse la prueba citológica.

- Incrementar la cobertura de citología cervical, a fin de llegar a los estándares óptimos.

- Garantizar la calidad en la toma de la muestra.

- El equipo de salud debe mantener actualizado el registro de pruebas citológicas según control y seguimiento de las mujeres.

- Modernización e Implementación del Cito-Expert en cada centro de salud.

- En la actualidad la prevención primaria a través de la inmunización debe ser complementaria al proceso desarrollado y no alterar la estrategia actual de detección precoz de la enfermedad.

8.6 Conclusiones

El CaCu es una enfermedad prevenible y curable, en la actualidad su prevención se realiza en tres niveles prevención primaria (Vacunación), prevención secundaria (Tamizaje Pap) el cual sigue siendo un evento oportunista y la prevención terciaria con acceso a Tratamiento para lesiones pre invasoras e invasoras (Tratamientos y cuidados de alta calidad).

La sobrevida global encontrada en la cohorte es similar a las series analizadas, el diagnóstico en etapas tempranas ha demostrado ser un factor protector. Los factores pronósticos de riesgo se relacionan con tamizaje, características clínicas del tumor, el tratamiento y manejo oncológico.

Actualmente el CaCu es una patología GES con garantías de acceso y oportunidad. La prioridad del programa es la realización del examen Pap en el grupo de mujeres nunca examinadas, aumento de la cobertura (que ha bajado del 68 % al 59% desde 2008 a 2011), y el diagnóstico temprano de las lesiones pre-invasoras en el cuello del útero que derivan en CaCu. Además de continuar en la reducción de la mortalidad por CaCu.

Es necesario avanzar hacia un registro nacional de casos incidentes de cáncer de cuello de útero (incluyendo los diagnosticados en el sector privado de salud), lo que permitirá evaluar si el programa ha sido eficaz en la reducción de la incidencia de CaCu.

En el área de gestión se debe continuar mejorando la comunicación entre los diversos actores de la red de salud y la necesidad de sistemas de registros adecuados y actualizados.

Se debe continuar mejorando los procesos de calidad, en los laboratorios de citodiagnóstico (control de calidad de la citología), auditar casos de CaCu invasivos en términos de: los indicadores de desempeño, el seguimiento de los frotis positivos, y el tratamiento de los casos invasivos.

Se debe trabajar en la modernización de la base del Cito-Expert. La extracción de los datos debería ser más simple y no estar limitada sólo para el uso desde la unidad de citodiagnóstico, sino ser liberada a la atención primaria en salud. Los datos generados de los laboratorios locales deben ser accesibles en línea y todas las biopsias cervicales deben ser registradas en Cito-Expert. El Ministerio de Salud debe realizar una evaluación de Cito-Expert destinado a mejorar la base de datos, pero sin eliminar ninguna de la información existente, que es valiosa para el futuro.

En relación a la Inmunización informes de especialista estiman que la vacunación contra el virus del papiloma humano 16 y 18, podría reducir aproximadamente el 70 % de los casos de cáncer Cervicouterino. El presupuesto del Ministerio de Salud, contempló para 2014 los recursos para el inicio de la inmunización con vacuna anti VPH de una cohorte de niñas de 9 a 10 años.

El Comité Asesor Global para Seguridad de Vacunas de OMS (GACVS) ha revisado los datos de seguridad de las vacunas contra VPH en varias ocasiones (2007, 2008, 2009 y 2013). La evidencia de todas las fuentes y con más de 170 millones de dosis distribuidas a nivel mundial, ha permitido al el GACVS continuar apoyando sus conclusiones acerca del perfil de seguridad.

Finalmente y como conclusión el CaCu constituye una de las entidades con más impacto y repercusión sobre la salud femenina, particularmente importante en las mujeres jóvenes, las consecuencias sociales, humanas y económicas lo

convierten en un problema importante para la salud pública, nuestro país y principalmente el Servicio de salud Valparaíso-San Antonio debe redoblar los esfuerzos para mejorar la cobertura del tamizaje a fin detectar precozmente los casos y de esta forma incidir directamente en la mortalidad y sobrevida por CaCu.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2012: GLOBOCAN 2013. International Journal of Cancer [Internet]. 2013; 132(12):[2645-754 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25516>.
2. Parkin DM, Ferlay J, Curado M-P, Bray F, Edwards B, Shin H-R, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. International Journal of Cancer [Internet]. 2012; 127(12):[2918-27 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25517>.
3. OMS. World Health Statistics. 2014.
4. PAHO. Informe Regional sobre el Desarrollo Sostenible y la salud en las Américas 2013:[50 p.]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21428&Itemid=.
5. Minsal. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible 2007. Available from: http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga_Enf_2007.pdf.
6. Minsal;. Programa Cáncer cervicouterino -unidad de cáncer - comision nacional del cáncer cervicouterino 2013. Available from: <http://www.redcronicas.cl/informes>.
7. Suárez E PM, Rojas I, et al. Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2001; 66(6):[480-91. pp.]. Available from: www.minsal.cl/ici/S_1%5CU_14/programa%20nacional%20de%20cancer.PDF.
8. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics [Internet]. 2009; 105(2):[107-8 pp.]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020729209000903?showall=true>.

9. Benedet JL BH, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. . FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers-FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet [Internet]. 2000; ;70:[:209-62. pp.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367689?dopt=Abstract>.
10. Tan LT, Zahra M. Long-term Survival and Late Toxicity after Chemoradiotherapy for Cervical Cancer — The Addenbrooke's Experience. Clinical Oncology [Internet]. 2008; 20(5):[358-64 pp.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0936655508001027>.
11. Cristóbal Besio H. MCI, Fernando Vera G, Apolo Salgado F, Patricio Gayán P. Análisis de sobrevida en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino IB2-IIB que recibieron tratamiento completo de radioterapia y/o radioquimioterapia en el Instituto Nacional del Cáncer durante el período 1997-2007. Rev Obstet Ginecol- Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse ; [Internet]. 2011; 6(1):[27-30 pp.]. Available from: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/594>.
12. Solís JA, Silva M, Bravo E, León M, Merino G, Díaz R, et al. Pronóstico del cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIB tratados con radio quimioterapia: experiencia Hospital Van Buren, Valparaíso, Chile. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2007; 58:[268-76 pp.]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342007000400002&nrm=iso.
13. Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S, Young LS, Woodman CBJ, Murray PG. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful Predictive Marker? A Longitudinal Study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention [Internet]. 2010 March 1, 2010; 19(3):[832-7 pp.]. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/19/3/832.abstract>.

14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2009; 59(4):[225-49 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20006>.

15. Minsal. Panorama de Salud .Informe OECD sobre Chile y comparación con países miembros 2013. Available from: http://web.minsal.cl/sites/default/files/INFORME%20OCDE_2013_21%2011_final.pdf.

16. Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. ed Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2004. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3595&Itemid=3637&lang=es.

17. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. Salud Pública de México. 2010;52:544-59.

18. Minsal. La Carga de Enfermedad en Chile 1996. Available from: <http://epi.minsal.cl/epi/html/sdesalud/carga/Inf-fin-carga-enf.pdf>.

19. Bosch F, De Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;3 - 13.

20. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55:244 - 65.

21. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. (2003 : Lyon France) WHO, International Agency for Research on Cancer., Cervix cancer screening : views and opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-preventive Strategies, Lyon, 20-27 April 2004. IARC Handbooks of Cancer Prevention ; 10. 2005, Lyon: International Agency for Research on Cancer. 302 s.

22. McCluggage WG, H. Bharucha, L.M. Caughley, A. Date, P.W. Hamilton, C.M. Thornton, et al., Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: comparison of grading systems. J Clin Pathol, 1996. 49(10): p. 833-5.

23. Tavassoli FA DP, WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, ed. W.H. Organization. 2003.

24. NCI. Bethesda System: 2001 Terminology. 2001. Available from: <http://www.bethesda2001.cancer.gov/terminology.html>.

25. Munoz N, X. Castellsague, A.B. de Gonzalez, L. Gissmann, Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine, 2006. 24S3: p. S1-S10.

26. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet. 2007;370(9590):890-907.

27. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, et al. Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. The Lancet. 1999;354(9172):20-5.

28. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30:F24-F33.
29. Schiffman M, Kjaer S. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003:14 - 9.
30. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, Prevalence, and Clearance of Type-Specific Human Papillomavirus Infections: The Young Women's Health Study. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;186(4):462-9.
31. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K1-16.
32. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal Study of Human Papillomavirus Persistence and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3: Critical Role of Duration of Infection. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(5):315-24.
33. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology*. 19(1):1-5.
34. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1):63-73.
35. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.

36. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366(9490):991-8.
37. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1796-807.
38. Rolon PA, Smith JS, Munoz N, Klug SJ, Herrero R, Bosch X, et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer*. 2000;85(4):486-91.
39. Molano M, van den Brule AJ, Posso H, Weiderpass E, Ronderos M, Franceschi S, et al. Low grade squamous intra-epithelial lesions and human papillomavirus infection in Colombian women. *Br J Cancer*. 2002;87(12):1417-21.
40. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women in Concordia, Argentina:: A Population-Based Study. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;30(8):593-9.
41. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2271-6.
42. Salud. Md. Encuesta nacional de salud chile 2003, enfermedades transmisibles: prevalencia de virus de hepatitis, hantavirus y virus del papiloma humano. 2003. Available from: http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/InfoViral_Ens2003_corregido.pdf.

43. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *JNCI Monographs*. 2003;2003(31):20-8.
44. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):101-6.
45. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(25):2645-54.
46. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *International Journal of Cancer*. 2009;124(6):1251-7.
47. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith J, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1093 - 101.
48. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003;107(5):811-6.
49. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003;14(9):805-14.

50. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer*. 2000;83(11):1565-72.
51. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(12):868-73.
52. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):839-46.
53. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
54. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-21.
55. Smith JS, Munoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis*. 2002;185(3):324-31.
56. Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B, et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(2):151-6.

57. World Health Organization ICdO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and related cancers in the Americas. Summary Report 2010 [Internet]. Geneva: WHO-ICO; 2011. Available from: <http://www.who.int/hpvcentre/>.
58. Minsal. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino 2010. Available from: http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/articles-568_guia_clinica.pdf.
59. Society AC. Cervical Cancer Prevention and Early Detection 2012. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/index>.
60. Salud en las Americas - 2007. Revista médica de Chile [Internet]. 2008; 136:[544- pp.]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000400017&nrm=iso.
61. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. Cancer [Internet]. 2008; 112(9):[1954-63 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23400>.
62. Moore DH. Surgical staging and cervical cancer. Cancer [Internet]. 2008; 112(9):[1874-6 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23386>.
63. Wagner AE, Pappas L, Ghia AJ, Gaffney DK. Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions. Gynecologic Oncology [Internet]. 2013; 129(3):[517-21 pp.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009082581300156X>.

64. Kim H, Kim W, Lee M, Song E, Loh JJK. Tumor Volume and Uterine Body Invasion Assessed by MRI for Prediction of Outcome in Cervical Carcinoma Treated with Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 November 1, 2007; 37(11):[858-66 pp.]. Available from: <http://jjco.oxfordjournals.org/content/37/11/858.abstract>.
65. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* [Internet]. 2005; 104(1):[61-70 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21129>.
66. Kahn JA LD, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Jul; ; 110(1)::[87-95. pp.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601901>.
67. Ibfelt EH, Kjar, S K, Hogdall, C. 'Socioeconomic position and survival after cervical cancer: influence of cancer stage, comorbidity and smoking among Danish women diagnosed between 2005 and 2010. *Br J Cancer* [Internet]. 2013; 109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.558>.
68. The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2007; 120(4):[885-91 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22357>.

69. Lea J, Coleman R, Garner E, Duska L, Miller D, Schorge J. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003; 91:[558 - 62 pp.].
70. Lea J, Sheets E, Wenham R, Duska L, Coleman R, Miller D, et al. Stage IIB-IVB cervical adenocarcinoma: prognostic factors and survival. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2002; 84:[115 - 9 pp.].
71. Schorge J, Knowles L, Lea J. Adenocarcinoma of the cervix. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2004; 5:[119 - 27 pp.].
72. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj M, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2005; 14:[2191 - 9 pp.].
73. Huang Y-T, Wang C-C, Tsai C-S, Lai C-H, Chang T-C, Chou H-H, et al. Long-Term Outcome and Prognostic Factors for Adenocarcinoma/Adenosquamous Carcinoma of Cervix After Definitive Radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* [Internet]. 2011; 80(2):[429-36 pp.]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610002373?showall=true>.
74. Desigualdades en salud según la clase social en las mujeres. ¿ Cómo influye el tipo de medida de la clase social. *Gac Sanit*. 2004;18(Suppl 2):75-82.
75. LA PERSPECTIVA DG. Las desigualdades de género en salud: retos para el futuro. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82(3):245-9.

76. Singh GK, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK. Persistent area socioeconomic disparities in U.S. incidence of cervical cancer, mortality, stage, and survival, 1975–2000. *Cancer* [Internet]. 2004; 101(5):[1051-7 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20467>.

77. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of Age on Cervical Cancer Survival in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 August 1, 2005; 35(8):[464-9 pp.]. Available from: <http://jco.oxfordjournals.org/content/35/8/464.abstract>.

78. Institute Nc. Cervical Cancer Treatment:Expert-reviewed information summary about the treatment of cervical cancer.2012. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/Patient>.

79. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 March 1, 2004; 22(5):[872-80 pp.]. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/22/5/872.abstract>.

80. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2000 April 1, 2000; 18(8):[1606-13 pp.]. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/18/8/1606.abstract>.

81. Rose PG AS, Watkins E, et al.: Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer , Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol [Internet]. 2007; 25:[2804-10. pp.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032580/>.
82. Sepúlveda V P, González C F, Napolitano R C, Roncone D E, Cavada C G. Cáncer de cuello uterino: sobrevivencia a 3 y 5 años en Hospital San José; Cervical cancer: survival at 3 and 5 years in Hospital San Jose, Chile. Rev chil obstet ginecol [Internet]. 2008; 73(3):[151-4 pp.].
83. Lee Et WJ. Statistical Methods for Survival Data Analysis. A JOHN WILEY & SONS, INC, PUBLICATION. 2001.
84. Luciani S, Andrus JK. A Pan American Health Organization strategy for cervical cancer prevention and control in Latin America and the Caribbean. Reprod Health Matters. 2008;16(32):59-66.
85. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. Int J Cancer. 2003;105(5):687-91.
86. San Martín T. R, Suárez P. E, Olfos G. P, Escudero B. P, Rojas F. L, Larraguibel P. R, et al. Cáncer Cervicouterino en Estadio IB2: Tratamiento con Radioquimioterapia concomitante y cirugía Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2003; 68:[447-57 pp.]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262003000600001&nrm=iso.

10. ANEXOS

Autorizaciones del Estudio

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO SALUD VALPARAISO-SAN ANTONIO
COMITÉ DE EVALUACIÓN ÉTICO CIENTÍFICO
AVDA. BRASIL N°1435 VALPARAISO
Fono (32) 2576581 - Fax (32) 2576752
INT. 4099
DR.DDQ/PS.PDLC/pdlc

14. SEP 2009 1372

ORD.: N°
ANT.: Protocolo Estudio "Sobrevida
Cáncer Cérvico Uterino"
MAT.: Aprueba protocolo de estudio

DE : DIRECTOR SERVICIO SALUD
VALPARAISO - SAN ANTONIO

A : SR. MAURICIO LAZCANO H.
INVESTIGADOR PRINCIPAL

De acuerdo a lo sancionado por Comité de Evaluación Ética Científica de nuestro Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, informo a Ud. la aprobación del estudio "Sobrevida de Cáncer Cérvico Uterino en población beneficiaria de la Provincia de San Antonio. Año 1997 - 2007", desarrollado como Proyecto de Tesis del Programa de Magíster en Salud Pública, de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile.

No obstante lo anterior, se sugiere lo siguiente:

- Fundamentar el trabajo con mayores antecedentes y estadísticas sociodemográficas, respecto a incidencias y prevalencias relativas a la variable de estudio, tanto en la Región de Valparaíso como en la Provincia de San Antonio.
- Elaborar una Declaración de compromiso de confidencialidad en el manejo de los datos, señalando además que la información obtenida se utilizará sólo para los fines de este estudio.

Sin otro particular, saluda atentamente a Usted


DR. DAGOBERTO DUARTE QUAPPER
DIRECTOR SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO - SAN ANTONIO

DISTRIBUCIÓN:

- Investigador (Calle Piróscafos n° 1190, San Antonio)
- Director Hospital Claudio Vicuña
- Facultad de Medicina, Universidad de Chile
- cc. Unidad Bioética MINSAL
- Archivo Comité de Ética Científica SSVSA

**CERTIFICADO APROBACION
PARA LA EJECUCIÓN DE ESTUDIO**

NOMBRE DEL ESTUDIO:	"Sobrevida de Cáncer Cérvico Uterino en población beneficiaria de la Provincia de San Antonio. Año 1997 - 2007"
Investigador:	Sr. Mauricio Lazcano Herrera
Lugar de ejecución del estudio:	Hospital Claudio Vicuña, SSVSA

Miembros del Comité de Evaluación Ética Científica del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio que participan en la revisión, discusión y sanción del estudio:

Nombre	Profesión	Función o Centro
Dr. Fernando Novoa	Médico	Presidente Comité de Evaluación Ética Científica
Dr. Ps. Pablo de la Cerda	Psicólogo	Secretario Ejecutivo Comité de Evaluación Ética Científica
Sr. Hugo Marzi	Abogado	Asesor Jurídico SSVSA
Sra. María Teresa de Mateo	Enfermera	Asesora Programas de Atención Primaria SSVSA
Dr. Fernando Weiss	Odontólogo	Centro de Especialidades Odontológicas, SSVSA
Enf. Viviana Ampuero	Enfermera	Hospital del Salvador
Sra. Adriana Hevia	Socióloga	Miembro activo grupo Eulabor (Sistemas de Regulación Ética de la Investigación Biomédica de Latinoamérica y Europa)



DR. DAGOBERTO DUARTE QUAPPER
DIRECTOR SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO - SAN ANTONIO

Valparaíso, 07 Septiembre 2009

Universidad de Valparaíso



CHILE

C : N° 205/2009

Valparaíso, 2 de Octubre de 2009

Señor

Dr. Franco Paveri Dasso
Coordinador Oficina Docente
Hospital Carlos van Buren
Presente.-

Estimado Dr. Paveri :

A través de la presente, informo a Ud. que hemos recibido comunicación del **SR. MAURICIO LAZCANO HERRERA**, Matrón y actualmente **alumno del 2° año del Magíster en Salud Pública: Mención Epidemiología de la Universidad de Chile.**

El señor Lazcano Herrera, ha iniciado el trabajo de **proyecto de tesis basado en un Estudio de Sobrevida de Cáncer Cérvico Uterino en la Provincia de San Antonio**, que cuenta con los permisos y autorización de las instancias correspondientes y la aprobación de los Comités de Ética del Servicio de Salud Valparaíso – San Antonio, Hospital Claudio Vicuña, Consultorios de APS San Antonio y Ministerio de Salud.

Para poder realizar el estudio antes mencionado el Sr. Lazcano requiere la autorización de las Jefaturas pertinentes del Campo Clínico Hospital Carlos van Buren para poder acceder a la Unidad de Oncología, con el objeto de efectuar la revisión de los antecedentes de las pacientes beneficiarias de San Antonio que son atendidas en dicha Unidad.

Por lo anteriormente expuesto, informo a Ud. que el Director de la Escuela de Medicina que suscribe, respalda la realización de este importante estudio, por lo que agradecería a usted, si lo tiene a bien, conceder los permisos respectivos para que el profesional antes citado pueda obtener la información necesaria.

Esperando que la presente tenga una favorable acogida, lo saluda muy atentamente,

PROF. CRISTIAN SALAZAR ZENCOVICH
Director



CSZ/lmb.

Escuela de Medicina - Dirección

Hontaneda N° 2653, Valparaíso, Chile. Teléfono: (56-32) 250 73 05 - Fax: (56-32) 250 73 21

MINISTERIO DE SALUD SERVICIO
DE SALUD VALPARAÍSO-SAN
ANTONIO HOSPITAL CARLOS
VAN BURÉN OFICINA DE
GESTIÓN DOCENTE

Dr. FPD/cfc int. N° 154

Art. No hay

Valparaíso, 16 de octubre del 2009

DE: DR. FRANCO PAVERI DASSO
OFICINA GESTIÓN DOCENTE
HOSPITAL CARLOS VAN BURÉN

A: DR. CRISTIAN SALAZAR ZENCOVICH
DIRECTOR ESCUELA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO

En relación a solicitud para realizar trabajo de tesis basado en un estudio de sobrevida de cáncer Cérvico uterino en la Provincia de San Antonio del Sr. Mauricio Lazcano Herrera de la Universidad de Chile, informo a Ud. que ha sido aceptada esta petición en los Servicio de Oncología Anatomía Patológica y Archivo Central (revisión de fichas clínicas).

El horario para revisión de fichas es el siguiente:

- Lunes a Jueves de 16:00 a 20:00 horas
- Viernes de 15:00 a 19:00 horas
- Sábados, Domingos y festivos de 08:00 a 16:00 horas

Los revisores se comprometen a resguardar la privacidad de los datos contenidos en las fichas revisadas.



DR. FRANCO PAVERI DASSO
OFICINA GESTIÓN DOCENTE HCVB

C/c:

- Sr. Mauricio Lazcano, U de Chile
- Dr. Oscar Arteaga H, Director prog. Salud pública U de Chile
- Archivo OGD HCVB



MINISTERIO DE SALUD
S.S. VALPARAÍSO-SAN ANTONIO
HOSPITAL CLAUDIO VICUÑA
DIRECCION
DR.CLHF/jmpt.

CERTIFICADO

La Directora del Hospital Claudio Vicuña de San Antonio, acepta y apoya la realización del Estudio "**Sobrevida del cáncer Cervico uterino, Provincia de San Antonio 1997- 2007**", cuyo investigador principal es el Sr. **MAURICIO LAZCANO HERRERA**, Matrón perteneciente al Consultorio de San Antonio.

Dicho trabajo es un aporte a nuestra gestión, por lo cual es pertinente realizar y está la factibilidad, ya que contamos con los registros necesarios para apoyar desde la Unidad de Patología Cervical del Establecimiento.

Para dicho estudio apoyaremos con información necesaria de las Unidades:

- Ges - Estadística
- Poli del Dolor
- Some - Archivo
- U.P.C.
- Informática
- Anatomía Patológica

Se extiende el presente Certificado a pedido del interesado y para los fines que estime pertinente.



DRA. CLARA LUZ HENRIQUEZ FRINGS
DIRECTORA HOSPITAL
HOSPITAL CLAUDIO VICUÑA

San Antonio, 28 Octubre 2009.

Anexo tablas

Tabla 1: Clasificación internacional de enfermedades CIE 10.10^o revisión

C51 Tumor maligno de la vulva
C52 Tumor maligno de la vagina
C53 Tumor maligno del cuello del útero
C54 Tumor maligno del cuerpo del útero
C55 Tumor maligno del útero, parte no especificada
C56 Tumor maligno del ovario
C57 Tumor maligno de otros órganos genitales femeninos y de los no especificados
C58 Tumor maligno de la placenta

Tabla 2: Codificación Clínica con la Cie-9-Mc Neoplasia maligna de los órganos genitourinarios (179 a 189.9)

179 Neoplasia maligna de útero, parte no especificada
180 Neoplasia maligna de cuello uterino
180.0 Endocervical
180.1 Exocervix
180.8 Otros
180.9 cuello uterino, no especificado
181 Neoplasia maligna de la placenta

Tabla 3: Códigos Citodiagnóstico Bethesda 2001

Calidad de la muestra
Satisfactoria para la evaluación
Insatisfactoria para la evaluación (especificar motivo)
Muestra rechazada o no procesada (especificar motivo)
Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para la evaluación de anomalías epiteliales debido a (especificar motivo)
Resultado Negativo para lesión intraepitelial o malignidad independientemente de la presencia de microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos)
Microorganismos, Cambios celulares reactivos asociados a Inflamación (incluso reparación típica) Células glandulares post histerectomía ,Atrofia ,Células endometriales (en una mujer > 40 años)
Anomalías de células epiteliales
Células escamosas
Células escamosas atípicas
De significado indeterminado (ASC-US)
No se puede descartar HSIL (ASC-H)
Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) (incluye HPV/ displasia leve/ CIN I)
Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (incluye displasia moderada y grave, CIS; CIN II y CIN III)
Con hallazgos sospechosos de invasión (si existe la sospecha de invasión)
Carcinoma escamoso
Células glandulares
Típicas: Células endocervicales, Células endometriales, Células glandulares
Atípicas
Células endocervicales, sugestivas de neoplasia
Células glandulares, sugestivas de neoplasia
Adenocarcinoma Endocervical in situ
Adenocarcinoma: Endocervical, Endometrial, Extrauterino, Sin especificar (NOS)
Otras neoplasias malignas (especificar)

Tabla 4: Operacionalización de variables

NOMBRE	TIPO	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Antecedentes socio-demográficos(al momento del diagnóstico)			
Residencia	Cualitativa	Nominal	Comuna de Residencia
Residencia % de pobreza			Indicador Geográfico, que establece áreas residenciales donde alojan familias de mayor o menor pobreza.
Necesidades básicas insatisfechas			Indicador compuesto que implicar clasificar los hogares y la población de acuerdo a su condición de pobres y no pobres a partir de dos métodos: El de la Línea de Pobreza (ingresos económicos) y el de las Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), información aportada por el censo. Clasificándose hogares: No pobres, pobreza Inercial, reciente, Crónica.
Área de residencia			Según, plano regulador de la comuna corresponde a área urbana o rural.
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos.
Escolaridad	Cualitativa	Ordinal	Último grado de educación formal alcanzado. (Analfabeta, básica, media, estudios técnicos- superiores).
Previsión	Cualitativa	Ordinal	Situación protección de salud del beneficiario Fonasa (A-B-C-D-Otras)
Estado Civil	Cualitativa	Nominal	En Chile, el estado civil está definido en el Situación de un individuo en la sociedad, que deriva principalmente de sus relaciones de familia, y que lo habilita para ejercer derechos y contraer obligaciones civiles. (Art 304 Cód. Civil) Soltera, Casada, separada judicialmente, Divorciada, Viuda.
Relación de pareja	Cualitativa	Nominal	Tiene relación de pare estable.
Actividad y/o Profesión	Cualitativa	Nominal	Por las múltiples opciones que entrega la clasificación del INE, se agrupo en las siguientes categorías: estudiante, profesional, empleada, jubilada o pensionada, dependiente de terceros, cesante, labores de hogar etc.

Relación jefe de hogar	Cualitativa	nominal	Mujer Jefa de Hogar (término que se utiliza en Chile), aquella que con sus ingresos laborales es el principal sustento económico de su hogar y tiene a su cargo personas que dependen económicamente.
Familia Vulnerable	Cualitativa	Nominal	Clasificación de vulnerabilidad que entrega encuesta protección social, por quintil. Además está incorporado a programas sociales como Chile solidario, familia puente etc.
Antecedentes Gineco-obstétricos (al momento del diagnóstico)			
Menarquia	Cuantitativa	Discreta	Edad cumplida a la primera menstruación
Edad inicio actividad sexual	Cuantitativa	Discreta	
Parejas sexuales	Cuantitativa	Discreta	Nº de parejas sexuales declaradas.
Gestaciones	Cuantitativa	Discreta	Número de embarazos
Abortos	Cuantitativa	Discreta	Número de abortos (finalización de gestación menor a 24 semanas) espontáneos o provocados, declarados o registrados.
Partos	Cuantitativa	Discreta	Número de partos.(vaginal o cesáreas)
Tipo de partos	cualitativa	nominal	Vaginal, cesárea, fórceps.
Planificación Familiar	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de uso de método de regulación de fecundidad.
Anticoncepción hormonal	Cualitativa	Nominal	Uso de anticonceptivos hormonales, independiente de vía de administración.
Menopausia	Cualitativa	Nominal	Cese permanente de la menstruación y que tiene correlaciones fisiológicas
Edad menopausia	Cuantitativa	Continua	Edad cronológica, al momento de presentar la última menstruación.
Usuaría TRH	Cualitativa	Dicotómica	Mujer que al momento del diagnóstico ha usado terapia de reemplazo hormonas.
ITS	Cualitativa	Dicotómica	Ha presentado infección de transmisión sexual.
Tipo de ITS	Cualitativa	Nominal	Condilomas, Herpes genital etc.
Antecedentes de citologías (al momento del diagnóstico)			
Citologías previas al Pap índice	Cualitativa	Dicotómica	Se realizó alguna vez examen de Pap, previo a la citología de derivación. (No se considera si tiene solo citología índice).

Examen Citológico vigente	Cualitativa	Dicotómica	Pap trianuales cuando ha tenido 3 controles anuales consecutivos normales o también pueden ser considerados 3 controles normales en los últimos 5 años
Causa de solicitud de Pap	Cualitativa	Nominal	Causa que defina la mujer para solicitar la realización del examen.
Pap Índice			Corresponde al examen de Pap que da inicio al estudio en UPC.(ver anexo fig. 2)
Resultado de Pap índice	Cualitativa	Nominal	Resultados de Pap positivos (anexo tabla 5), da inicio a estudio de UPC.
Causa referencia a UPC	Cualitativa	Nominal	Motivo derivada a especialidad. (Sospecha clínica, Citología alterada.)
Unidad de patología cervical - Estudio histopatológico			
Diagnostico Histológico	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de anatomía patológica: Epidermoide, Adenocarcinoma, Adenoescamoso
Fecha diagnóstico Histológico			Corresponde a fecha de diagnóstico con histología positiva CaCu invasor.
Grado de Diferenciación	Cualitativa	Nominal	Determinación histopatológica en relación al tumor (bien o , pobremente diferenciado)
Unidad Oncología			
Etapificación	Cualitativa	Ordinal	Etapificación de la enfermedad, de acuerdo a la FIGO: Micro invasor, IA1, IA2, IB1, IB2, IIA, IIB,IIIA, IIIB, IVA, IVB.(ver anexo)
Compromiso e invasión de tumor	Cualitativa	Nominal	De acuerdo a examen de especialista se evalúa compromiso del tumor al comprometer parametrios y vagina
Tamaño tumoral	Cuantitativa	Discreta	Tamaño asignado al tumor por el clínico
Realiza Tratamiento Oncológico	Cualitativa	Nominal	Realiza tratamiento determinado por el equipo de oncología de forma parcial o completa para fines curativos.
Tratamiento realizado			Esquema planificado por equipo de Oncología ginecología, de acuerdo estadio, condiciones de salud, compromiso local y a distancia del tumor. Puede ser cirugía, Radioterapia, quimioterapia, Braquiterapia (dosis, duración etc.)
Finaliza tratamiento propuesto	Cualitativa	dicotómica	Se establece de acuerdo al plan elaborado por especialidad y que considera tratamiento completo cuando se finaliza con esquema de radioterapia (zonal e intracavitaria).

Respuesta final a tratamiento oncológico	Cualitativa	Nominal	De acuerdo a parámetros clínicos la respuesta es satisfactoria con una reducción mayor a 50 % del tamaño tumoral, sin compromiso vaginal ni parametrios.(efectivo, no efectivo)
Presencia de Recurrencias	Cualitativa	Dicotómica	De acuerdo al tratamiento realizado, si fue satisfactorio, se evalúa la reaparición de tumor.
Fecha de cierre del estudio (31 de Septiembre 2012)			
Tiempo de sobrevida	Cuantitativa	Discreta	Tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico a la fecha de término de la observación.
Edad defunción	Cuantitativa	Discreta	Edad cumplida
Causa de Defunción	Cualitativa	Nominal	Causa de muerte en certificado de defunción (CaCu, otro cáncer, otra causa).según CIE 9 y CIE 10.
Cierre del estudio	Cualitativa	Nominal	Falla: ocurrencia de la defunción por CaCu (CIE 9: 179 y 180 CIE 10: C 53 y C55) como causa originaria. Las censuras: corresponderán a aquellos casos en que al momento de terminar el período de observación del estudio (31 de Diciembre 2012) no han fallecido o es por una causa diferente al cáncer Cervicouterino.
Hábitos Tabaco			
Hábito tabáquico	cualitativa	Dicotómica	De acuerdo a la anamnesis si ha fumado tabaco o no, la cantidad de cigarrillos día.
Años de fumadora	Cuantitativa		El lapso de tiempo de fumadora.
Paquete / año	Cuantitativa	continua	Indicador paquete / año, que indica la cantidad de cigarrillos que fumo el paciente en su vida. Su cálculo: Nº de cigarrillos fumados día x años que fumó /20(cajetilla de 20 unidades)

Tabla 5: codificación de variables

VARIABLES	CODIFICACION
Identificación	
Residencia área de pobreza(% pobreza)	1 área no pobreza 2 % pobreza 1% - 33% 3 % pobreza 34% - 66% 4 % pobreza 67% -100%
Pobreza según, NBI	1 No pobre 2 Pobreza inercial/reciente 3 Pobreza crónica
Comuna residencia	1 Algarrobo 2 El Quisco 3 El Tabo 4 Cartagena 5 San Antonio 6 Rocas De Santo Domingo
Zona de residencia	1 Urbana 2 Rural
Consultorio de origen	
fecha nacimiento	dd/mm/aa (día-mes-año)
Escolaridad	1 Analfabeta 2 Básica 3 Media 4 Técnica-Superior 99 Sin Dato
Previsión	1 Fonasa A 2 Fonasa B 3 Fonasa C 4 Fonasa D
Estado Civil	1 Soltera 2 Casada 3 Viuda 4 Separada 5 Conviviente 99 sin dato/ No corresponde
Pareja estable	1 Tiene pareja estable 2 No tiene pareja estable 99 sin dato
Actividad y/o Profesión	1 Labores de casa 2 No profesional 3 Técnico-profesional 4 pasivo 5 Trabajadora sexual 99 Sin dato
Jefe de hogar	1 Jefe de Hogar 2 Otra relación 99 Sin Dato
Ptos. Encuesta vulnerab. social	Total Puntos asignados
Clasificación Quintil	1 Primer 2 Segundo 3 Tercer 4 Cuarto 5 Quinto

Familia Vulnerable	1 No 2 Si 99 Sin dato
Edad Menarquia	
Edad inicio actividad sexual	
N° Parejas sexuales (declaradas)	
N° Gestaciones	
N° de abortos	
N° de Partos	
Tipo de partos	1 Vaginal 2 Cesárea 3 Vaginal- Cesárea 99 Sin dato 999 No corresponde
Partos vaginales	1 Si partos vaginales 2 Nunca partos vaginales 99 Sin dato /No corresponde
Realiza o realizó Planificación Familiar al momento del diagnostico	1 Si 2 No 99 Sin Dato
Usa o uso Anticoncepción Hormonal Al momento del diagnostico	1 Si 2 No 99 Sin Dato
Menopausia	0 Sin Menopausia 1 Con Menopausia 99 Sin dato
Edad Menopausia	
Usa Terapia Reemplazo Hormonal	0 No usa terapia reemplazo 1 Usa terapia reemplazo 99 Sin dato/No corresponde
Infección de transmisión sexual	0 No ha presentado 1 Ha presentado 99 Sin dato
Tabaco	1 Fuma 2 No fuma 99 Sin dato
Consumo de tabaco 5 a 10 años	
Consumo de tabaco > de 10 años	
Tiempo de consumo de tabaco	
Numero de cigarrillos /día	
Antecedente de Pap previos a citología que da inicio a estudio	1 Si tiene Papanicolaou 2 Nunca Papanicolaou 99 Sin dato
Examen Citológico vigente	1 Vigente 2 No Vigente 99 sin dato/ no corresponde
Causa por la cual la beneficiaria acude a consulta donde se realizó Papanicolaou	1 Tamizaje 2 Síntomas 3 Nunca / No se toma Pap

Resultado de Papanicolaou Índice (Bethesda 2001)	1 Normal 2 Probable Lesión Intraepitelial de bajo grado 3 Probable Lesión Intraepitelial de Alto grado 4 Probable Carcinoma 99 Inadecuada/Desconocido
Causa referencia a Patología cervical	1 Citología alterada 2 Sospecha clínica 99 Sin dato
Diagnóstico Histopatológico	1 Epidermoide 2 Adenocarcinoma 3 Adenoescamoso 99 Sin dato
Fecha diagnóstico Histológico	dd-mm-aa
Grado de Diferenciación celular	1 Bien diferenciado 2 Pobre /mal diferenciado 99 Sin dato
Fecha ingreso UPC	dd-mm-aa
Fecha ingreso Oncología	dd-mm-aa
Etapificación	1 1 b 1 2 1 b 2 3 2 a 4 2 b 5 3 a 6 3 b 7 4 a 8 4 b 99 Sin datos
Etapificación (según compromiso)	1 Tumor < 4 cm 2 Tumor > 4 cm no alcanza pared pelvis 3 Compromiso renal y/o órganos adyacentes 4 Compromiso a distancia
Compromiso Parametrios/vagina	1 Sin compromiso 2 Compromiso Parametrios 99 Sin dato
Tamaño tumoral	1 menos 4 cm 2 Igual o mayor a 4 cm
Realiza Tratamiento Oncológico	1 Parcial- Completa (Fines Curativos) 2 Paliativa / Rechaza 99 Sin dato
Causa de ausencia tratamiento Oncológico	1 Fuera de alcance medico 2 Rechaza tratamiento 99 Sin dato
Tratamiento realizado	1 Cirugía exclusiva 2 Cirugía-Radioterapia 3 Cirugía-Radio-Quimioterapia 4 Radioterapia exclusiva 5 Radio-Quimioterapia 6 Radioterapia Paliativa 99 Sin Dato/No corresponde

Tratamiento	1 Radio-quimioterapia 2 Radioterapia exclusiva 3 Cirugía (Rd-Qm) 4 Paliativa - No realiza
Finaliza tratamiento propuesto	1 Cumple tratamiento 2 No cumple 99 Sin dato / No corresponde
Respuesta final a tratamiento oncológico	1 Tratamiento efectivo 2 Fracaso de Tratamiento 99 Sin dato / No corresponde
Recidiva	1 No 2 Si
Tipo de recidiva	1 Loco regional 2 A distancia
Caso AUGE	1 Si 2 No
Fallece	0 No 1 Si
Fecha de defunción	
Causa de defunción	

Anexo figuras

Figura 1: Procedimiento para detección de casos CaCu, conformación Cohorte de estudio

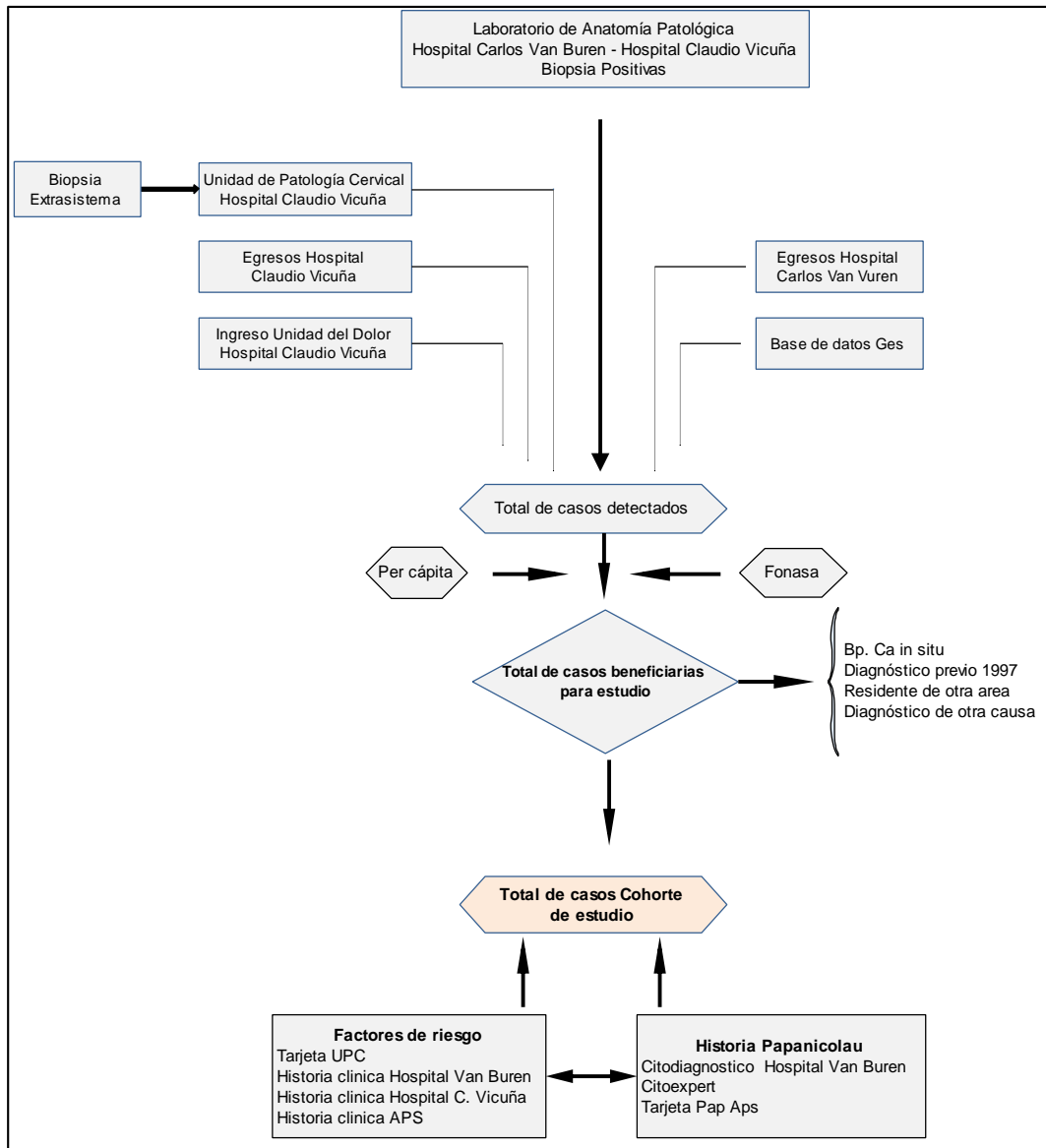


Figura 2: Procedimiento para corroborar detección de defunciones por CaCu.

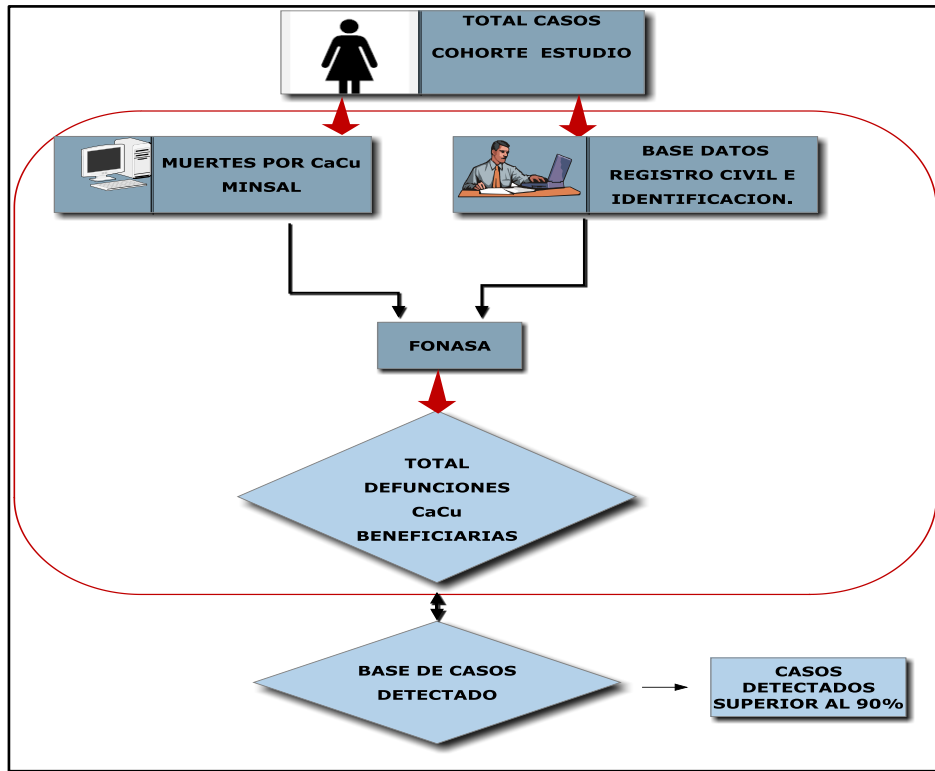


Figura 3: Procedimiento para recolección de información

Factores socio-económicos

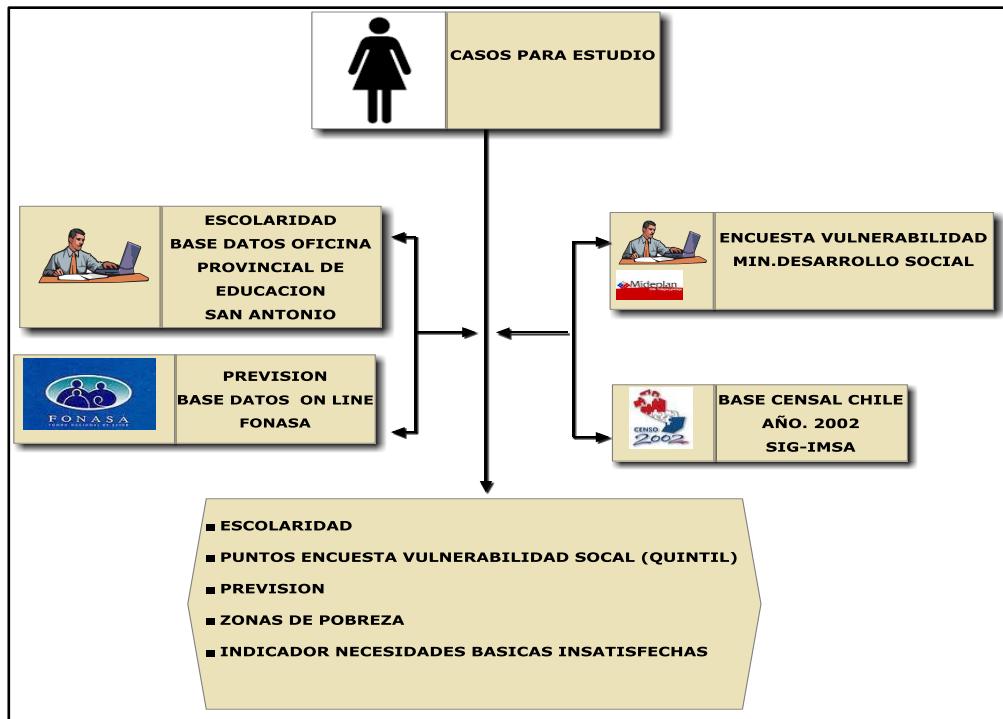


Figura 4: Procedimiento de Unión de Base de Datos

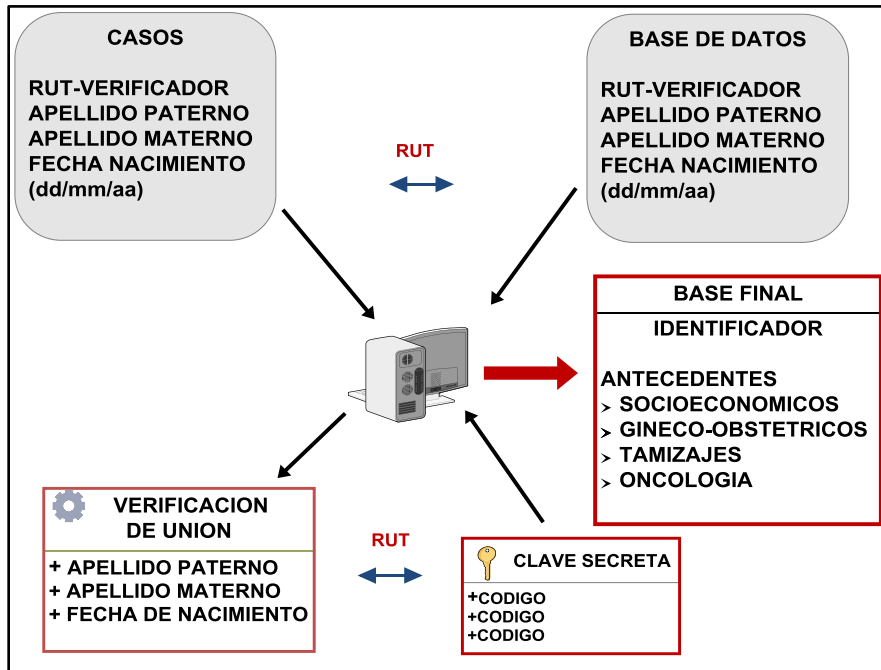


Figura 5: Modelo detección citología índice

