



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

---

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**

**“EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN EN  
PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO UTERINO EN  
TRATAMIENTO CONCOMITANTE”**

**T E S I S**

Que para obtener el título de  
Licenciada en Nutrición

**P R E S E N T A**

Rubi Rivera de la Peña

Bajo la Dirección de:

**LN. JORGE VÍCTOR CASTRO GUTIÉRREZ.**



Pachuca, Hgo., Julio 2008.

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A DIOS:***

Por su infinito amor, regalándome esta vocación y con ella tener la oportunidad de servir a los demás.

### ***A MIS PADRES:***

Por darme la vida, su amor y brindarme el apoyo moral y económico, logrando con ello culminar una de mis grandes metas.

### ***A MIS HERMANOS:***

Omar, Esmeralda, Paty y Armando, porque nunca me permitieron bajar la guardia en los momentos de desánimo y con sus consejos me enseñaron a mirar hacia el futuro. A Alejandrina, que es mi ejemplo a seguir y que con sus consejos dio forma a mis objetivos.

### ***A MIS SOBRINOS:***

Por la ternura de un abrazo, el amor transparente brindado en un beso y por sus juegos y alegrías que me inyectan de esperanza.

### ***A MI DIRECTOR DE TESIS:***

Con un eterno agradecimiento por su desinteresada colaboración y paciencia que me brindó en la realización de esta tesis.

### ***A MIS MAESTROS:***

Por compartir sus conocimientos y momentos increíbles en mi formación. En especial al Dr. Ernesto Alanís, y el Mtro. Javier Villanueva.

### ***AL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA:***

Por las facilidades obtenidas para llevar a cabo este estudio.

**A MIS AMIGOS:**

Magdalena, Minerva, María Ebodia, Lourdes, Erendira, Guillermo, Miguel, Damián, Nabor por complementar mi existencia y hacerme parte de sus vidas; Salvador por alentarme con sus palabras y con su experiencia guiarme y a Marco Iván quien en el último empujón de esta tesis estuvo conmigo en todo momento.

## DEDICATORIA

*Este trabajo se lo dedico a:*

Todas las *MUJERES* que murieron de cáncer Cérvico-uterino y aquellas que lo tienen y siguen luchando contra él.

Todo el equipo multidisciplinario en salud (médicos, enfermeros, radiólogos, nutriólogos, psicólogos, entre otros), que no dejamos de sentir la angustia profesional que oprime el alma, al medirnos inferiores ante esta enfermedad, pero seguimos combatiendo como verdaderos guerreros para ganarle algún día la batalla a este mal.

Todas las instituciones altruistas que ayudan a quienes menos tienen.

---

**ABREVIATURAS**

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>ADN</b>           | Ácido desoxirribonucleico                             |
| <b>ARN m</b>         | Ácido ribonucleico mensajero                          |
| <b>BQT</b>           | Braquiterapia   |
| <b>CaCU</b>          | Cáncer cérvico-uterino                                |
| <b>CDDP</b>          | Cisplatino  |
| <b>cGy</b>           | Centigray   |
| <b>Cs</b>            | Cesio   |
| <b>CTL</b>           | Cuenta total de linfocitos                            |
| <b>D</b>             | Densidad  |
| <b>DBV</b>           | Dosis de baja velocidad                               |
| <b>EC</b>            | Escamo Columnar                                       |
| <b>FIGO</b>          | Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia |
| <b>G<sub>0</sub></b> | Fase de reposo  |
| <b>G<sub>1</sub></b> | Fase del primer hueco                                 |
| <b>Gy</b>            | Gray  |
| <b>IM</b>            | Indicación médica                                     |
| <b>IMC</b>           | Índice de masa muscular                               |
| <b>INCan</b>         | Instituto Nacional de Cancerología                    |
| <b>Kg</b>            | Kilogramos  |
| <b>LEI</b>           | Lesiones escamosas intraepiteliales                   |
| <b>LEIAG</b>         | Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado     |
| <b>LEIBG</b>         | Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado     |
| <b>M</b>             | Fase mitótica   |
| <b>MG</b>            | Masa grasa  |
| <b>mg/dL</b>         | Miligramos por decilitro de sangre                    |
| <b>MLG</b>           | Masa libre de grasa                                   |
| <b>NA</b>            | No tiene acceso                                       |
| <b>NC</b>            | No lo consumo   |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>NG</b>   | No me gusta                                     |
| <b>NIC</b>  | Neoplasia intraepitelial cervical               |
| <b>OMS</b>  | Organización Mundial de la Salud                |
| <b>OPS</b>  | Organización Panamericana de la Salud           |
| <b>QT</b>   | Quimioterapia                                   |
| <b>RHNM</b> | Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas |
| <b>RT</b>   | Radioterapia                                    |
| <b>S</b>    | Fase de síntesis                                |
| <b>SP</b>   | Sumatoria de Panículos                          |
| <b>UEC</b>  | Unión Escamo Columnar                           |
| <b>VPH</b>  | Virus del Papiloma Humano                       |

## EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO UTERINO EN TRATAMIENTO CONCOMITANTE

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer cérvico-uterino (CaCU) es la primera causa de muerte de mujeres en México (13.9%), los avances tecnológicos logrados en los últimos años respecto a su tratamiento han demostrado una supervivencia en los paciente; la radioterapia y quimioterapia administrada de forma concomitante son ejemplo de ellos; sin embargo, este evidente beneficio es contrarrestado por el aumento de la toxicidad en los pacientes, viendo reflejado estos efectos en el Estado Nutricional. **Objetivo:** Evaluar el Estado de Nutrición en pacientes con CaCU en Estadios IIa, IIb, IIIa y IIIb, en Tratamiento Concomitante (Quimioterapia con Cisplatino (CDDP) y Radioterapia modalidad Braquiterapia), mediante un estudio observacional, ambipectivo y transversal, en 15 pacientes utilizando como método la Valoración Antropométrica de cuatro pliegues cutáneos (Tricipital, Bicipital, Subescapular y Suprailíaco), así como Circunferencia Media de Brazo; Parámetros Bioquímicos e Inmunológicos (albúmina, cuenta de linfocitos y hemoglobina); y la Encuesta Alimentaria de Frecuencia de Consumo de Alimentos con pacientes internadas en el Servicio de Ginecología de la unidad de Braquiterapia del Instituto Nacional de Cancerología, México (INCan). **Resultados:** El IMC ( $28.05 \pm 23.84$ ) presentó una variación durante el tiempo del tratamiento a partir del diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento con braquiterapia. El 53% de las pacientes se reportan dentro del percentil 50 del AMB, de la misma forma que el porcentaje de grasa se reporta el 20% en normal y el 80% mayor al establecido por la OMS. En cuanto a la pérdida de peso, el 33% tuvieron una pérdida mayor del 10% y un 58% perdió menos de este porcentaje. Entre los síntomas más frecuentes en el tratamiento de la quimioterapia se presentó náusea y vómito. Las complicaciones de braquiterapia encontradas fue la diarrea, el 60% de las pacientes no presentaron otro síntoma que involucren el estado nutricional. Las pacientes presentaron mediante la albúmina ( $p=.0003$ ), un 20% de depleción leve y sólo el 7% depleción moderada. La Hemoglobina ( $11.29 \pm 9.24$ ), se encontró que el 87% presenta concentraciones bajas, la Cuenta Total de Linfocitos (CTL  $p=.0001$ ) se encuentran las pacientes en riesgo grave de sepsis. Los alimentos rechazados fueron las carnes rojas, los lácteos, en especial la leche entera, y las leguminosas.

**Palabras Clave:** Evaluación del Estado Nutricio, Braquiterapia, Quimioterapia y Cáncer cérvico-uterino.

---

## ASSESSMENT OF THE STATE OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CERVICAL-UTERINE CANCER UNDER CONCOMITANT TREATMENT

### Abstract

**Introduction:** Cervical-uterine cancer is the leading cause of death in Mexican women. Advances made in the treatment of this disease in recent years have shown greater patient survival; radiotherapy and chemotherapy administered concomitantly is one of said advances; however, this evident benefit is countered by an increase in acute and/or tardy toxicity in patients, and said effects are displayed in their State of Nutrition. **Objectives:** Assess the State of Nutrition in Patients with Cervical-Uterine Cancer in Stages IIa, IIb, IIIa, and IIIb, under Concomitant Treatment (Chemotherapy with Cisplatin (CDDP) and Radiotherapy in the Brachytherapy mode), by way of an observational, prospective, transversal, study on 15 patients, using the method of Anthropometric Assessment of four skin folds (Tricipital, Bicipital, Subscapular, Suprailiac y Middle Arm Circumference), Biochemical and Immunological Parameters (albumin, lymphocyte and haemoglobin count) and the Alimentary Survey on Food Consumption Frequency on patients admitted by the Gynaecology Service at the Brachytherapy unit of the National Oncology Institute of Mexico (INCan). **Results:** The Body Mass Index (BMI) ( $28.05 \pm 23.84$ ) showed a variation during the time of treatment as of diagnosis and prior to initiating treatment with brachytherapy. 53% of patients are reported within percentile 50 of the AMB; in like manner, 20% of women reportedly showed a normal percentage of fat and 80% showed an above-normal the for OMS. In terms of weight loss, it was found that 33% of patients suffered a loss of more than 10%, whilst 58% lost less than said percentage. Amongst the most frequent symptoms during chemotherapy treatment were asthenia, nausea and vomit. A brachytherapy-related complication was diarrhoea, whilst 60% of patients did not display another symptom involving their state of nutrition. Biochemical parameters were significant for the assessment of the state of nutrition. Regarding albumin ( $p=.0003$ ), 20% of patients showed mild depletion and only 7% showed grave depletion. Regarding haemoglobin ( $11.29 \pm 9.24$ ), it was found that 87% showed low haemoglobin concentrations, in the same way as CTL ( $p=.0001$ ), where 86% is at a serious risk. The most rejected foods were red meat, dairy products, especially whole milk and leguminous plants. **Keywords:** Assessment of State of Nutrition, Brachytherapy, Chemotherapy and Cervical-Uterine Cancer.

---

**ÍNDICE**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. MARCO TEÓRICO.....</b>                  | <b>11</b> |
| 1.1 Generalidades del Útero .....             | 11        |
| 1.1.1 Ligamentos .....                        | 12        |
| 1.1.2 Arterias .....                          | 12        |
| 1.1.3 Venas.....                              | 13        |
| 1.1.4 Linfáticos .....                        | 13        |
| 1.1.5 Nervios.....                            | 14        |
| 1.1.6 Epitelios .....                         | 16        |
| 1.2 Cáncer cérvico-úterino (CaCU).....        | 18        |
| 1.2.1 Incidencia y mortalidad del CaCU.....   | 18        |
| 1.2.2 Historia natural .....                  | 19        |
| 1.2.3 Estratificación .....                   | 22        |
| 1.2.4 Factores de riesgo.....                 | 24        |
| 1.2.5 Detección y diagnóstico .....           | 28        |
| 1.2.6 Tratamiento según su Estadio .....      | 28        |
| 1.2.7 Evaluación del estado nutricional ..... | 38        |
| <b>2. ANTECEDENTES .....</b>                  | <b>45</b> |
| <b>3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>     | <b>48</b> |
| <b>4. JUSTIFICACIÓN .....</b>                 | <b>49</b> |
| <b>5. OBJETIVOS .....</b>                     | <b>50</b> |
| 5.1. Objetivo general. ....                   | 50        |
| 5.2. Objetivos específicos .....              | 50        |
| <b>6. DISEÑO METODOLÓGICO .....</b>           | <b>50</b> |
| 6.1 Tipo de estudio y diseño .....            | 50        |
| 6.2 Población de estudio .....                | 50        |
| 6.3 Criterios de selección .....              | 50        |
| 6.3.1 Criterios de inclusión .....            | 50        |
| 6.3.2 Criterios de exclusión .....            | 51        |
| 6.4 MÉTODOS Y TÉCNICAS .....                  | 51        |
| <b>7. RESULTADOS.....</b>                     | <b>60</b> |
| <b>8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....</b>         | <b>76</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>9. RECOMENDACIONES .....</b>             | <b>78</b> |
| <b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b> | <b>80</b> |
| <b>11. ANEXOS.....</b>                      | <b>86</b> |

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

|   |    |
|---|----|
| ILUSTRACIÓN No. 1. CORTE SAGITAL DEL ÚTERO.....   | 11 |
| ILUSTRACIÓN No. 2. ARTERIAS DEL ÚTERO VISTA POSTERIOR. ....   | 13 |
| ILUSTRACIÓN No. 3. ESQUEMA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS DE LOS ÓRGANOS GENITALES<br>INTRAPÉLVICOS. .... | 14 |
| ILUSTRACIÓN No. 4. INERVACIÓN DE LOS ÓRGANOS GENITALES FEMENINOS.....                                 | 15 |
| ILUSTRACIÓN No. 5. EPITELIO ESCAMOSO Y EPITELIO COLUMNAR NORMAL.....                                  | 16 |
| ILUSTRACIÓN No. 6. EPITELIO NORMAL .....  | 18 |
| ILUSTRACIÓN No. 7. PROCESO DE METAPLASIA. ....  | 19 |
| ILUSTRACIÓN No. 8. EPITELIO DE LESIONES DE BAJO GRADO. ....   | 21 |
| ILUSTRACIÓN No. 9. EPITELIO DE LESIONES DE ALTO GRADO .....   | 21 |
| ILUSTRACIÓN No. 10. INFECCIÓN CERVICAL POR VPH DE VARIEDAD DIFUSA.....                                | 24 |
| ILUSTRACIÓN No. 11. GENOMA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....   | 26 |
| ILUSTRACIÓN 12 . BÁSCULA TANITA .....   | 52 |
| ILUSTRACIÓN 13. MEDICIÓN DEL PESO .....   | 52 |
| ILUSTRACIÓN 14. ESTADÍMETRO SECA.....   | 53 |
| ILUSTRACIÓN 15. MEDICIÓN DE TALLA .....   | 53 |
| ILUSTRACIONES 16 Y 17. CIRCUNFERENCIA MEDIA DE BRAZO.....   | 54 |
| ILUSTRACIÓN 18. PLICÓMETRO Y CINTA MÉTRICA.....   | 54 |
| ILUSTRACIÓN 19. PLIEGUE TRICIPITAL. ....  | 55 |
| ILUSTRACIÓN 20. PLIEGUE BICIPITAL .....   | 55 |
| ILUSTRACIÓN 21 . PLIEGUE SUBESCAPULAR. ....   | 55 |
| ILUSTRACIÓN 22. PLIEGUE SUPRAILIACO .....   | 56 |

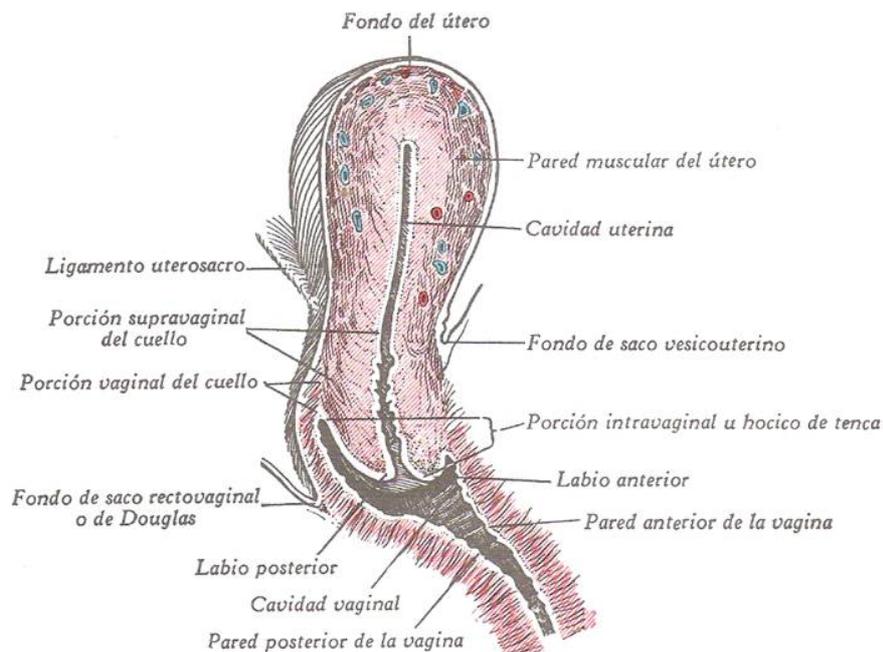
## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Generalidades del Útero

El útero o matriz es un órgano muscular hueco del aparato reproductor femenino, situado en la parte media de la pelvis, entre la vejiga (separado por la bolsa útero vesical del peritoneo) y el recto. (Ilustración 1)

Las dimensiones varían, según la edad y pariedad, en un rango de 7 a 8 cm. de longitud de 4 a 5 cm. de ancho en su cuerpo y de 2 a 3 cm. en su cuello, con un espesor de 2 a 3 cm. y peso de 60 gr. aproximadamente; la división anatómica que presenta el útero son el fondo, cuerpo y cuello.

El cuerpo está aplanado, de manera que la longitud antero posterior y la superficie vesical anterior es casi plana; la superficie posterior es convexa.



**Ilustración 1. Corte sagital del útero**

La porción redonda que se extiende por arriba del plano pasa a través de los puntos de inserción de las dos trompas, la cual se denomina fondo; esta porción es la región de máxima anchura. Y la cavidad del cuerpo vista por el frente o por atrás es triangular con la base invertida. La comunicación de la cavidad por abajo con la cavidad del cuello corresponde, en posición, al istmo y forma el orificio interno del útero. <sup>1</sup>

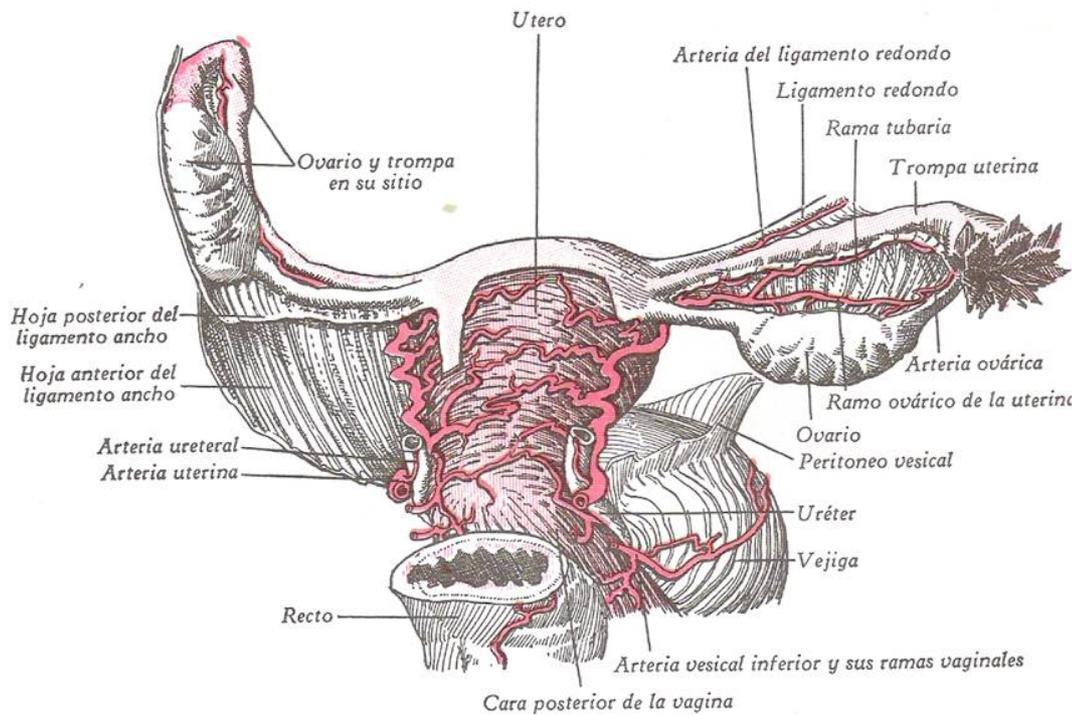
### **1.1.1 Ligamentos**

Aunque el útero está fijo, el cuerpo es libre para ascender y descender con el llenado y vaciamiento de la vejiga. Los llamados ligamentos suspensorios del útero consisten en; ligamento redondo, ligamento ancho, ligamentos útero sacros y ligamentos transversos del útero.

El ligamento redondo del útero es el gobernáculo vestigial de la mujer, éste fija el útero a la pared abdominal anterior, va acompañado por las ramas de la arteria ovárica, del plexo venoso ovárico y la arteria epigástrica inferior, sobre la cual emerge al anillo inguinal. El ligamento ancho consiste en un pliegue transversal de peritoneo que surge del piso de la pelvis entre el recto y la vejiga y proporciona sostén mínimo. <sup>2</sup>

### **1.1.2 Arterias**

La vascularización del útero es proporcionada por la arteria uterina y dos accesorios: la arteria ovárica y la arteria del ligamento redondo. La arteria uterina viene del tronco de la división anterior de la arteria iliaca interna. La arteria ovárica, da una rama tubárica y una arteria para el hilio del ovario. La arteria del ligamento redondo viene de la arteria epigástrica inferior; penetra el ligamento y se divide en una arteriola que va hacia el útero, donde se une con ramas de la arteria uterina y otra rama que va a la terminación del ligamento redondo.(Ilustración 2)



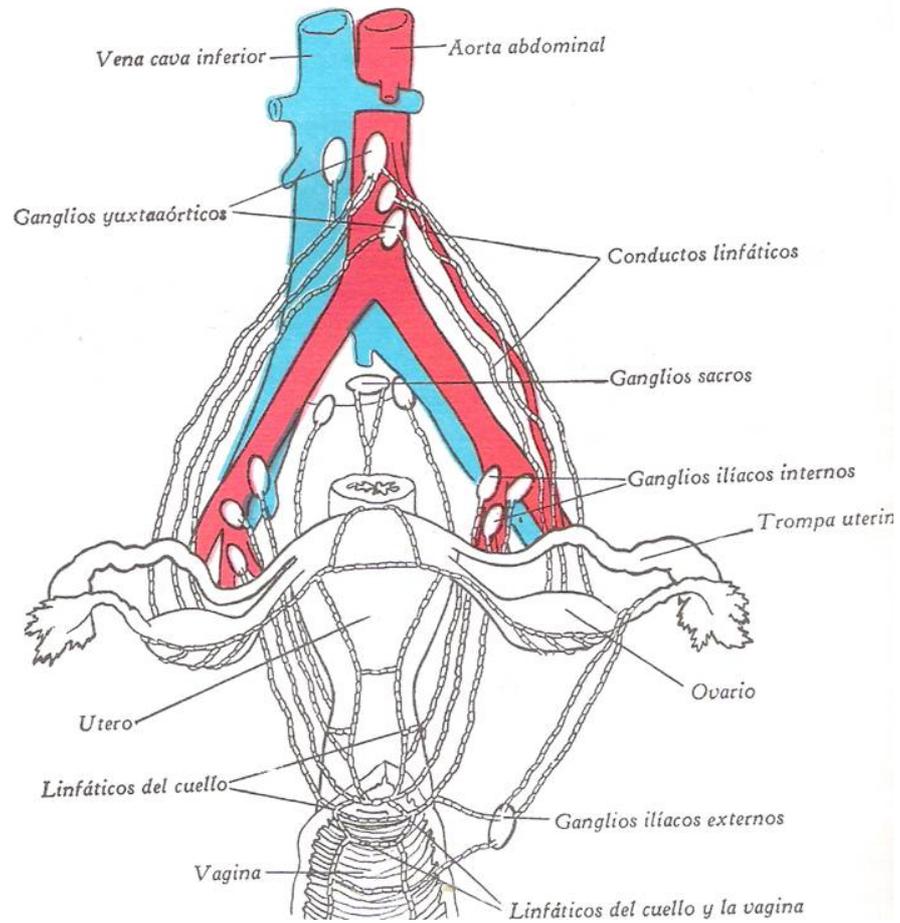
**Ilustración 2. Arterias del útero vista posterior**

### 1.1.3 Venas

Forman un plexo y drenan por tres vías: venas uterinas y útero vaginales, que van a vena iliaca interna; las venas útero ováricas se unen formando el plexo útero ovárico; las venas del ligamento redondo terminan en vena epigástrica inferior tributaria a la vena iliaca externa.<sup>3</sup>

### 1.1.4 Linfáticos

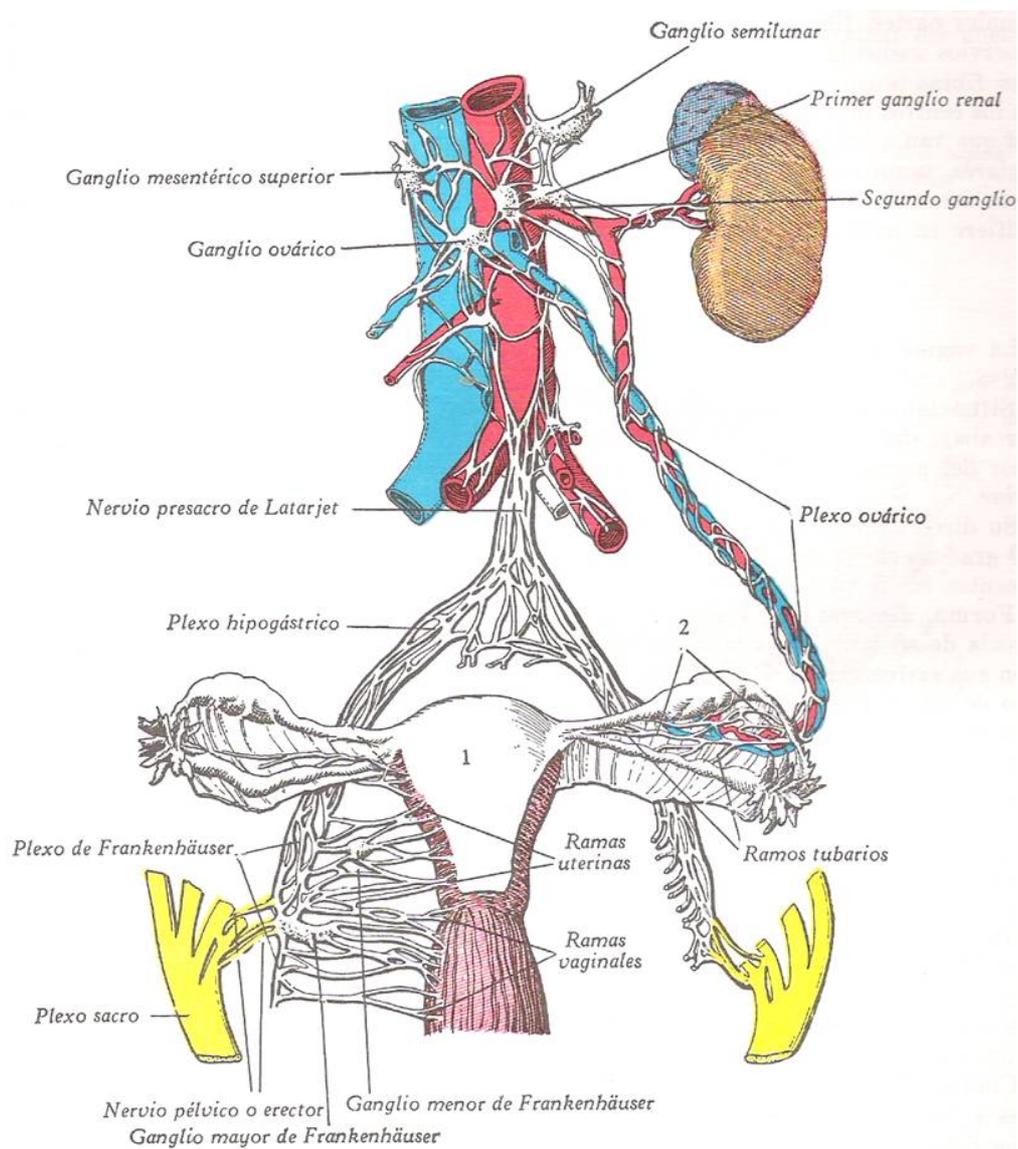
El drenaje linfático comprende una red superficial subperitoneal y una red profunda, donde se originan troncos linfáticos; la vía superior, va a los nodos iliacos externos y comunes, la vía anterior o del ligamento redondo terminan en nodos inguinales superficiales en grupos superomedial del muslo; la vía inferior van a los nodos de bifurcación de la arteria iliaca común y otros van a la región presacra por ligamentos útero sacros<sup>4</sup> (Ilustración 3)



**Ilustración 3. Esquema de los ganglios linfáticos de los órganos genitales intrapélvicos**

### 1.1.5 Nervios

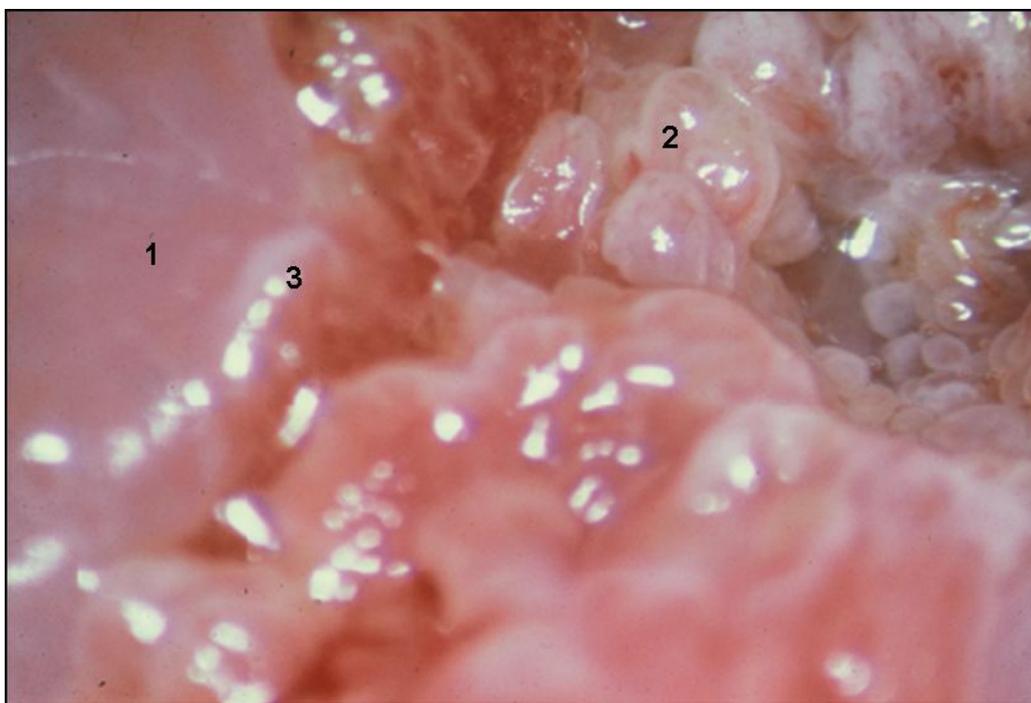
La inervación proviene del ganglio hipogástrico, los nervios llegan al útero por ligamento útero sacro. (Ilustración 4) <sup>5</sup>



**Ilustración 4. Inervación de los órganos genitales femeninos**

### 1.1.6 Epitelios

El cuello uterino está tapizado por dos tipos de epitelios: el exocervical (plano pavimentoso) y el endocervical (cilíndrico mucosecretor). El sitio de unión de ambos epitelios es variable por la relación que existe con la edad, la acción hormonal ovárica, menarquia, coito y embarazo. Este sitio lleva el nombre de zona escamo-columnar (UEC), un área dinámica sujeta a fenómenos proliferativos y de remodelación que transforman el epitelio cilíndrico mucosecretor en epitelio pavimentoso.<sup>(6)</sup> (Ilustración 5)



**Ilustración 5. Epitelio escamoso y epitelio columnar normal**

**1. Epitelio escamoso original, 2. epitelio columnar 3. UEC. Original**

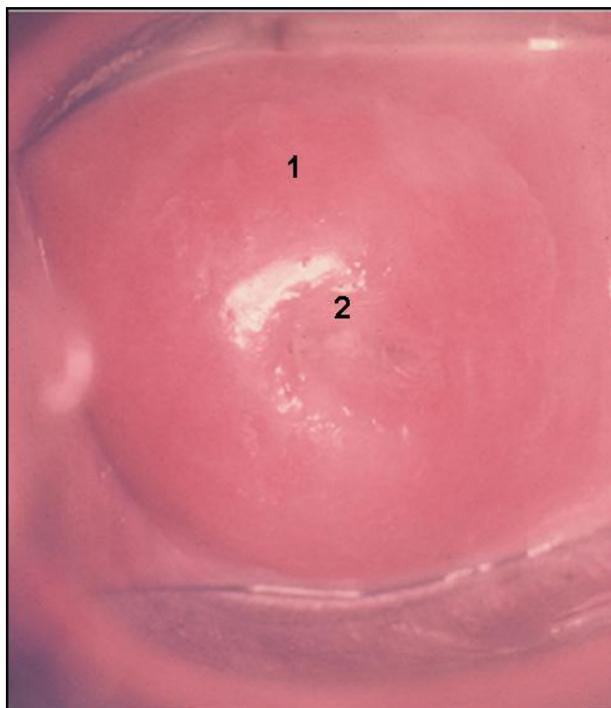
El epitelio pavimentoso que recubre el exocérnix y la mucosa vaginal está constituido por tres zonas: la capa profunda, la capa intermedia y la externa; en la capa profunda se presentan los fenómenos constantes de regeneración, tiene células basales cuya capa germinal está formada por los elementos responsables del recambio celular y de la integridad del epitelio, que presenta constantes divisiones.<sup>(7)</sup>

La capa intermedia, que es la más gruesa, presenta varias hileras de células cuya diferencia morfológica fundamental con las células superficiales consiste en el núcleo de mayor tamaño formada por células aplanadas, poligonales de núcleo vesiculoso. Ocurre un proceso fisiológico de la descamación el cual consiste en la exfoliación de una célula o varios grupos de células, de capas superficiales. Un factor responsable de la descamación es la reducción o desaparición de las proteínas de adhesión celular, siendo la más importante de ellas la E-cadherina <sup>(8)</sup>, que en conjunto con otras proteínas (como las cateninas), participan en la diferenciación, el soporte y el mantenimiento de la arquitectura de los tejidos.

El epitelio cervical recubre un estoma fibroconectivo rico en vasos capilares y está separado del mismo por una banda eosinófila que corresponde a la membrana basal; ésta es importante en las alteraciones del crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales, los componentes de ella incluyen proteínas complejas como las lamininas, la colágena tipo IV y V, la fibronectina y los proteoglicanos. Estas proteínas son importantes en relación con la capacidad invasora de las células neoplásicas. La membrana basal se prolonga a lo largo del epitelio glandular, tanto endocervical como endometrial.

La mucosa endocervical está tapizada por una hilera de células cilíndricas productoras de moco. Esta secreción tiene funciones específicas y suele modificarse por la influencia de las hormonas ováricas. El epitelio del canal endocervical es cilíndrico muco secretor y reviste la superficie, hendiduras y criptas subyacentes a la mucosa superficial. Las células mucosecretoras presentan una secreción variada de acuerdo con la etapa de la ovulación. <sup>(9)</sup> (Ilustración 6)

La queratinización del epitelio sólo se presenta en condiciones patológicas como irritación física o la infección por virus. <sup>(10)</sup>



**Ilustración 6. Epitelio normal**

**1. Epitelio escamoso original 2. Orificio externo**

## **1.2 Cáncer cérvico-úterino (CaCU)**

### **1.2.1 Incidencia y mortalidad del CaCU**

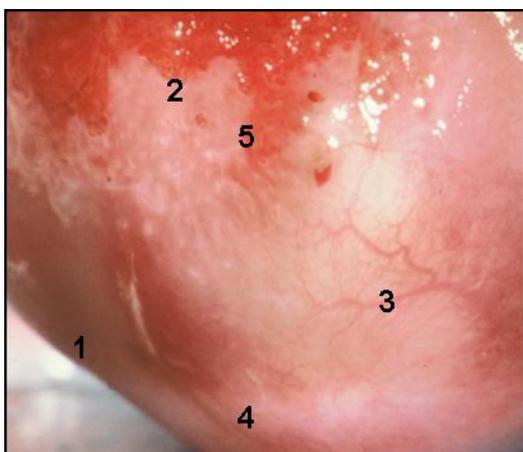
Latinoamérica es una de las regiones del mundo con alta incidencia de CaCU; <sup>(11)</sup> este tumor es el segundo carcinoma más común entre las mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer. <sup>(12)</sup> En el año 1987 se publicó un análisis de las tendencias del CaCU en América Latina, señalando no sólo la magnitud del problema, sino el hecho, contrariamente a lo observado en los países desarrollados, que entre 1975 y 1985 la mortalidad debida al CaCu había incrementado. <sup>(13)</sup> Un segundo estudio de tendencias en 1996 estableció que en los países latinoamericanos no se habían observado cambios descendentes significativos en cuanto a su mortalidad entre 1960 y 1993. <sup>(14)</sup>

En México la mortalidad por el CaCU aumentó desde 1965, a pesar de haber iniciado en 1974 un Programa Nacional de Tamizaje del Cáncer cérvico-uterino, el cual opera actualmente en el Distrito Federal y los 31 estados del país. En el año de 1996 la Secretaría de Salud de México publicó una nueva regularización para el Programa de Tamizaje por Citología Cervical, cambiando la frecuencia del tamizaje; enfatizando su aplicación en las mujeres de alto riesgo y otorgando especial atención a los frotis citológicos.<sup>(15)</sup> Para el periodo de 1990 a 2000 se presentaron en total 48 761 defunciones por CaCU en todo el país, iniciando en 1990 con 4 280 muertes en el año y terminando en 4 620 en el 2000, lo que representa en promedio 12 mujeres fallecidas cada 24 horas por CaCU a nivel nacional, con un crecimiento de los casos absolutos de mortalidad por CaCU de 0.76% como promedio anual.<sup>(16)</sup>

En México 63 888 personas fallecieron a causa de tumores malignos, el volumen representa el 12.9% del total de las defunciones registradas. Las defunciones por tumores malignos representan el 14.9% en las mujeres, de las cuales el 13.9% de estas defunciones por tumores malignos corresponde al cuello del útero.<sup>(17)</sup>

### **1.2.2 Historia natural**

La unión entre el epitelio columnar del exocérnix y el epitelio escamoso del ectocérnix es un sitio de continuos cambios metaplasicos. La metaplasia inducida por virus y desarrollada en esta región puede progresar a lesiones escamosas intraepiteliales de más alto grado, surgiendo de esta zona de transformación metaplásica en la unión escamo columnar, carcinomas. (Ilustración 7)



**Ilustración 7. Proceso de metaplasia.**

**1. Epitelio escamoso original 2. Epitelio columnar 3. Zona de transformación 4. UEC original, 5. unión escamo columnar actual**

Una vez que la membrana basal del tumor se rompa, puede penetrar en el estroma cervical directamente o por canales vasculares. Desde el cérvix el tumor puede expandirse a la parte inferior del segmento uterino, a la vagina o al interior de los espacios paracervicales por vía del ligamento ancho o útero sacro. El tumor puede fijarse a través de la pared pélvica por extensión directa y extenderse hasta afectar la vejiga o recto.

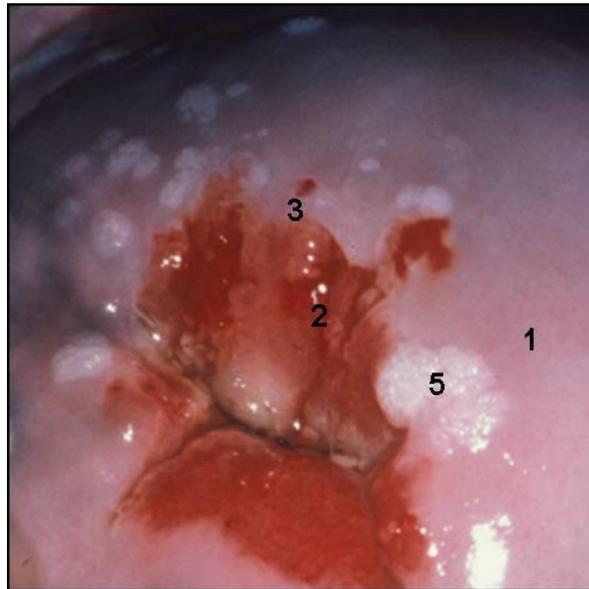
Las lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) conforman un espectro de anomalías consideradas como precursoras del CaCU. El sitio de las LEI es predominantemente el labio anterior del cérvix, tanto en el epitelio de la zona transformada como en el epitelio endocervical de la unión.<sup>(18)</sup>

El proceso se puede iniciar en las células basales del epitelio escamoso del exocervix en las células basales de la zona de transformación o en las células de reserva del exocervix; la mayoría de las LEI aparecen en la unión escamo columnar de la zona de transformación y sólo alrededor de 10% se localiza en el epitelio cilíndrico sin involucrar la unión.

Las LEI se caracterizan por una proliferación de células anormales, con pérdida de la polaridad celular y de la maduración citoplasmática; la proporción que ocupan estas células inmaduras dentro del epitelio es uno de los parámetros para su clasificación.

El término Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LEIBG) pertenece a la nomenclatura del sistema Bethesda e incluye los cambios morfológicos inducidos por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y la displasia leve, llamada Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 (NIC 1).<sup>(19,20)</sup>

La histología de la LEIBG se caracteriza por una maduración mermada y alteraciones celulares confinadas al tercio inferior del epitelio escamoso nativo o metaplásico del cérvix; los cambios celulares consisten en la pérdida de la madurez epitelial; reducción moderada de la polaridad; anomalías nucleares con hiper cromasia y anisonucleosis leve. (Ilustración 8)

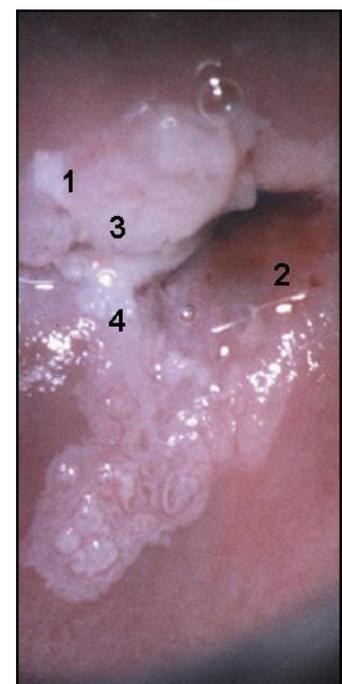


**Ilustración 8. Epitelio de lesiones de bajo grado.**

- 1. Epitelio escamoso original. 2. epitelio columnar, 3. UEC, 4. Orificio cervical externo 5. Epitelio con lesión múltiple de bajo grado**

Las lesiones intraepiteliales de alto grado (LEIAG) consiste en una proliferación de células parabasales atípicas; cuando ocupan más de 2/3 del espesor epitelial se denominan NIC, mientras si abarcan todo el espesor se llaman NIC 3.

Las células son inmaduras, con pérdida de la polaridad sobre posición de núcleos y anisonucleosis. (Ilustración 9)



**Ilustración 9. Epitelio de lesiones de alto grado**

- 1. Epitelio escamoso original. 2. Orificio cervical externo, 3. UEC y 4. Epitelio con lesión de alto grado.**

El cáncer invasor requiere de un periodo de tiempo para lograr identificarlo; iniciando con un carcinoma in situ a la evidencia de invasión incipiente del estroma, como segundo paso la invasión incipiente del estroma al microcarcinoma y del microcarcinoma el cáncer clínicamente manifiesto. <sup>(21)</sup>

Histológicamente se distinguen varios tipos de cáncer invasor, siendo el más frecuente (90% a 95%) el carcinoma epidermoide. Sin embargo algunos estudios señalan que de 20% a 25% pueden ser derivados de adenocarcinomas. <sup>(22)</sup>

Entre la población mexicana los tipos de cáncer cérvico-uterino comunes corresponden en más del 90% de los casos al escamoso o epidermoide. Este grupo incluye el carcinoma epidermoide queratinizante, el carcinoma no queratinizante de células pequeñas y el de células grandes. En México la variedad habitual es el carcinoma de células grandes en el orden de 70%, seguido del carcinoma queratinizante con 21%, casi como del carcinoma de células pequeñas y el adenocarcinoma el endocérvix con 4%; otras formas, como el carcinoide y el carcinoma de células claras representan el 1%. <sup>(23,24)</sup>

### **1.2.3 Estatificación**

De acuerdo con la extensión de la neoplasia se han determinado diversas categorías que se utilizan internacionalmente. La clasificación clínica actual del carcinoma cérvico-uterino, fue establecida por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). La Tabla 1 refiere que dependiendo de la categoría será el tratamiento y pronóstico del paciente. <sup>(25)</sup>

TABLA 1. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LA FIGO (1995).

| ESTADIO      | SISTEMA  |
|--------------|--|
| Estadio 0    | Carcinoma in situ o intraepitelial.  |
| Estadio I:   | El carcinoma está estrictamente limitado al cérvix.  |
| Ia:          | Carcinoma invasivo identificado sólo en forma microscópica. Todas las lesiones observadas, aun con invasión superficial, son Ib. La invasión se limita a una extensión estromal con un máximo de 5 mm. y no mayor de 7 mm. de amplitud. (La profundidad de invasión debe ser mayor de 5 mm. medida desde la base del epitelio superficial o glandular, del cual se origina). |
| Ia-1:        | La invasión medida no es mayor de 3 mm. de profundidad y 7 mm. de extensión superficial.   |
| Ia-2         | La extensión medida de la invasión estromal es mayor de 3 mm. pero no mayor de 5 mm. de profundidad y su extensión horizontal es menor de 7 mm. Las anomalías mayores deben considerarse Ib.   |
| Ib:          | Lesión clínica confinada al cérvix o anomalías preclínicas mayores que las del estadio Ia.   |
| Ib-1:        | Tumores clínicos no mayores de 4 cm.   |
| Ib-2:        | Tumores clínicos mayores de 4 cm.  |
| Estadio II:  | El carcinoma se extiende mas allá del cuello uterino, o a la pared pélvica. El carcinoma comprende la vagina, pero no en su tercio inferior.   |
| Ila:         | No hay afección obvia parametrial.   |
| Ilb:         | Afección parametrial evidente.   |
| Estadio III: | El carcinoma se extiende a la pared pélvica. En el examen rectal no hay espacio libre entre el tumor y la pared pélvica o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina.   |
| IIla:        | No se extiende a la pared pélvica, pero alcanza el tercio inferior de la vagina.   |
| IIlb:        | Extensión a la pared pélvica.  |
| Estadio IV:  | El carcinoma se extiende más allá de la pelvis o clínicamente daña la mucosa de la vejiga o recto.   |
| IVa:         | Diseminación a los órganos adyacentes.   |
| IVb:         | Diseminación a órganos distantes.  |

### 1.2.4 Factores de riesgo

El CaCu es considerado como una enfermedad de la pobreza. Diversas evidencias han probado este hecho, entre las que se incluyen:

- a) Infecciones producidas por el VPH. <sup>(26)</sup> (Ilustración 10)



**Ilustración 10 Infección cervical por VPH de variedad difusa**

**1. Orificio cervical externo 2. Zona de infección por VPH**

- b) Las tasas de mortalidad se incrementan y son mayores en poblaciones con estratos socioeconómicos bajos. <sup>(27)</sup>
- c) Las elevadas tasas de incidencia y mortalidad por CaCu afectan predominantemente a las mujeres que viven en países pobres con deficiencias en sus programas nacionales de detección oportuna. <sup>(28)</sup>
- d) Las tasas de incidencia del cáncer pueden llegar a ser 15 veces más alta en los países pobres en comparación con países industrializados. <sup>(29)</sup>
- e) Incidencia entre las mujeres pobres de origen latinoamericano, que por razones laborales emigran a los Estados Unidos de América. <sup>(30)</sup>
- f) El analfabetismo. <sup>(31)</sup>

- g) La multiparidad, factor que predomina en áreas marginadas de los países pobres. <sup>(32)</sup>
- h) En las zonas geográficas con elevada incidencia y mortalidad por CaCU, existen áreas endémicas de infección por el virus del Papiloma Humano (VPH), que producen elevadas prevalencias. <sup>(33)</sup>
- i) Las variantes del VPH de alto riesgo en los países con elevadas incidencias y mortalidad por CaCU (Asia-Latinoamérica y África), probablemente tienen mayor poder oncológico que el prototipo europeo. <sup>(34)</sup>
- j) Otros factores son el tabaquismo, el estado nutricional (dieta baja en antioxidantes), anticonceptivos orales y diferentes infecciones transmitidas por otros virus. <sup>(35,36)</sup>

#### **1.2.4.1 Virus del Papiloma Humano (VPH)**

El VPH se considera el agente causal más importante para el CaCu. <sup>(37,38)</sup> El VPH es miembro de la familia *Papovaviridae*; se caracteriza por ser un virus pequeño, con un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, de doble cadena, de aproximadamente 8 000 pares de bases de longitud, con un virión no envuelto que mide de 45 a 55 nm de diámetro y una cápside proteica icosaédrica.

Su genoma contiene de 9 a 10 regiones codificantes que se denominan marcos de lectura abierta (*ORFs*, siglas en inglés). (Ilustración No.11).

Estas codificaciones son segmentos de ADN que contienen secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas no estructurales involucradas en la regulación de las funciones virales y las proteínas estructurales implicadas en la producción de partículas infecciosas. Aquellas que codifican proteínas no estructuradas se conocen como genes de expresión temprana o "E" (*early*) y las que codifican proteínas estructuradas se denominan genes de expresión tardía "L" (*late*), según el tiempo en que son expresados dentro del ciclo de vida viral. Los papilomavirus humanos tienen 7 u 8 genes tempranos y dos tardíos.

Se ha detectado la expresión de más de veinte ARN mensajeros (ARNm), la mayoría en una forma específica, relacionada con el tipo celular y la diferenciación. Los productores de E6 y E7 se han estudiado ampliamente y por causa de su interacción con los genes supresores p53 y Rb, así como su papel en la transformación celular, se denominan oncogenes virales o genes transformantes. La región tardía del virus contiene dos genes llamados L1 y L2 que codifican las proteínas de la cápside. (39,40)

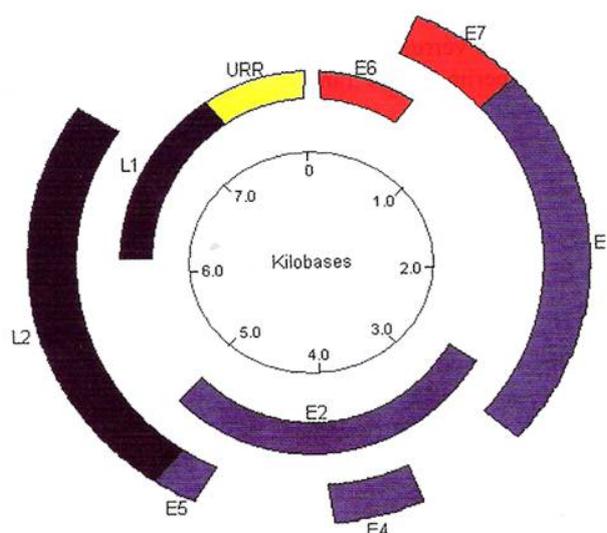


Ilustración 11. Genoma del Virus del Papiloma Humano

#### 1.2.4.2 Ciclo vital de VPH

El primer paso para la infección por el VPH es el contacto de viriones intactos con las células inmaduras del epitelio escamoso (células basales o células metaplásicas); después de la introducción del virus en el epitelio pueden ocurrir dos clases de infecciones: latentes o productivas.

En la infección tipo latente el ADN viral permanece en el núcleo en su forma circular libre o episomal; el virus se mantiene en la superficie sin replicarse y no ocurren cambios morfológicos identificables, por lo cual la detección de esta infección sólo puede efectuarse mediante métodos moleculares. Por el contrario, en la infección activa o productiva existe una intensa actividad de replicación del ADN viral, con

generación de viriones, misma que se lleva a cabo principalmente en las células escamosas diferenciadas, es decir, en la capa intermedia y superficial del epitelio escamoso con producción de proteínas de cápside y síntesis de gran cantidad de ADN viral que inducen cambios celulares característicos en las células infectadas, las cuales son detectables.

#### **1.2.4.3 Tipos de VPH**

Los virus con afinidad por las mucosas se clasifican según su riesgo de progresión a cáncer: los tipos 6 y 11 son virus de bajo riesgo, mientras que los tipos 16 y 18 son de alto riesgo, estos tipos corresponden a 2/3 partes de los VPH asociados con neoplasias ano genital.

Los VPH de bajo riesgo o no oncogénicos son los tipo 6, 11, 42, 43 y 44, los cuales se relacionan con la lesión escamosa intraepitelial de bajo riesgo (LEIBG); sólo rara vez se asocian con una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) o un carcinoma invasor.

Los VPH de alto riesgo u oncogénicos se encuentran en todo el espectro de las lesiones intraepiteliales e invasoras, tanto del epitelio escamoso como del glandular; sus tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 y 68. El VPH-16 aparece más asociado con lesiones del epitelio escamoso y los tipos 31, 33, 35, 52 58 y 67 se relacionan estrechamente con él. El tipo más frecuente es el VPH-18 en las neoplasias glandulares y los tipos 39, 45, 59 y 68 se comportan de manera similar a éste. <sup>(41,42,43)</sup>

### **1.2.5 Detección y diagnóstico**

El único método de detección que ha mostrado su eficiencia es la citología cervical<sup>(44)</sup> recomendado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecológico <sup>(45)</sup>.

Las limitaciones de la citología cervical se encuentran en su baja sensibilidad (55-87%) traducida como una tasa alta de resultados falsos negativos, lo que señala que las mujeres están libres de enfermedad cuando no es así. A pesar de que una sola citología negativa en el curso de la vida es ya un factor protector <sup>(46)</sup>, es la repetición periódica de la prueba la que disminuye los resultados falsos negativos, repetición que no genera problemas ya que la prueba es aceptable y de costo bajo. <sup>(47)</sup>

Se recomienda que las mujeres sean sometidas a la citología cervical a partir de haber iniciado su vida sexual; aunque la historia natural de CaCU requiere de diez años para que la NIC grado 2 (neoplasia intraepitelial cervical) progrese a CaCU, y siete para que transcurra a NIC 3. La frecuencia anual de la citología para detección resulta exagerada y la Norma Oficial Mexicana Para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del CaCU (NOM-014-SSA2-1994)<sup>(48)</sup> aconseja que después de dos citologías anuales consecutivas negativas, las que descarten los resultados falsos negativos, la prueba debe realizarse cada tres años.

La NOM-014-SSA2-1994 para establecer el diagnóstico del cáncer del cuello del útero, requiere la presencia de células de aspecto maligno en el estudio citológico, así como imágenes de apariencia maligna en la colposcopia y la confirmación por el estudio histopatológico.

### **1.2.6 Tratamiento según su Estadio**

El CaCU en general es tratado con cirugías, radiación y/o quimioterapia, en etapa clínica Ia-2 carcinoma micro invasor, sin invasión vascular o linfática, se trata de manera conservadora (crioterapia, láserterapia o electrocirugía) o histerectomía total.

En la etapa Ib-1 y Ib-2 se utiliza el tratamiento estándar, que consiste en radioterapia radical, con o sin histerectomía complementaria, favoreciendo la adición de cisplatino y la radioterapia (RT) seguida de braquiterapia (BQT)

En las etapas II, III y IVa; el tratamiento convencional ha consistido en RT como modalidad única con resultado de supervivencia a cinco años de 65% a 75% para la etapa II, 30% a 50% para la etapa III y 10% a 20% para la IVa. <sup>(49)</sup>

La importancia de la RT en el tratamiento del CaCU radica que en aproximadamente el 50% de las pacientes se emplean radiaciones ionizantes con fines curativos, asociados o no con cirugía o quimioterapia. <sup>(50)</sup>

### **1.2.6.1 Quimioterapia (QT)**

Los agentes quimioterápicos provocan la muerte celular a través de la apoptosis; las rutas bioquímicas de los diferentes fármacos quimioterápicos tienen diferentes mecanismos de acción e incluso un efecto variable dependiente de varios factores:

1. Los inherentes al paciente, como sexo, edad, grado de actividad, estado nutricional y enfermedades concomitantes.
2. Los propios tumores, como tipo histológico, cinética celular, presencia de moléculas de resistencia celular, distribución intratumoral del fármaco.
3. Aquellos inherentes al medicamento, como intensidad posológica, vía de administración (oral o intravenosa, en infusión continua o en cargas rápidas), especificidad de un tipo de medicamento sobre una neoplasia determinada, variación farmacocinética interpersonal y efectos de tratamientos previos con fármacos antineoplásicos.

Los medicamentos antineoplásicos se dividen en:

1. *Agentes alquilantes*. Incluyen la mostaza nitrogenada, melfalán, busulfán, clorambucilo, nitrosoureas, ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbacina y estreptozocina. Actúan mediante la acción covalente a los grupos alquilo (uno o más átomos saturados) de moléculas vitales.

2. *Antimetabólicos*. Estos comprenden al metotrexano, 5-fluoruracilo, fluoxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina. Por lo regular antagonizan al ácido fólico, las pirimidinas y las purinas.
3. *Alcaloides de la vinca y epipodofilotoxinas*. Incluyen a la vincristina, vimblastina, navelbina, taxanos, etopósido y tenipósido. Provocan una interrupción de la metafase por inhibición de la polimerización de la tubulina.
4. *Antibióticos antitumorales*. Pertenecen a esta categoría la dactinomicina, daunorrubicina, epirubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina y mitomicina C. Actúan al intercalarse entre los pares de bases DNA; las antraciclinas, como la daunorrubicina, epirubicina, doxorubicina, ejercen su efecto mediante la generación de radicales libres.
5. *Enzimas*. La L-asparaginasa hidroliza la asparagina circulante a ácidos aspártico y amonio e induce un efecto citotóxico selectivo contra las células tumorales, las cuales carecen de la actividad de la sintetasa de asparagina.
6. *Diversos*. Incluye el platino, carboplatino, procarbina, hexametilmelamina, ansacrina, mitoxantrona e hidroxiurea. Suprimen la síntesis de DNA de diversas formas.

Los citotóxicos que más se utilizan como esquema clásico para incrementar la supervivencia sin toxicidad son: sales de platino, 5 fluoruracilo, mitomicina C hidroxiurea, que se administran en función al tipo histológico y el sitio del cáncer, en tiempos variables entre un tratamiento y otro, en combinaciones sinérgicas, antes durante o después de la sesión de irradiación.<sup>51</sup>

La QT eficaz para cánceres ginecológicos aprovecha las diferentes características entre las células tumorales y las normales para matar selectivamente células malignas sin producir daños importantes irreversibles a órganos y tejidos vitales.

El mecanismo de la QT en el ciclo mitótico celular altera la cinética de la proliferación en las células tumorales como normales. Al principio mata o incapacita las células individuales más sensibles, dejando así una población residual resistente. Esta reducción grande en la masa de células tumorales estimula el abastecimiento de formas en reposo ( $G_0$  a  $G_1$ ); este cambio favorece un aumento en la fracción de

crecimiento en el tumor, en forma tal la fase mitótica (M) aumenta y los tiempos de duplicación tumoral disminuyen (la masa tumoral se duplica en menos tiempo que antes).

Es posible que algunos medicamentos no maten células, pero pueden detener o hacer lenta la evolución de una célula a través de una fase particular del ciclo celular, como las células se acumulan en una fase particular, se le da el nombre de sincronización de ciclo celular, estos efectos se presentan a dosis más bajas de las necesarias para la muerte celular, el bloqueo puede ser temporal o permanente y no predecible en todas las poblaciones celulares tratadas.

Los efectos de diversas clases de anticancerosos en los tumores dependen de los fenómenos básicos que ocurren en las cuatro fases del ciclo celular mitótico y de los mecanismos farmacológicos de la acción de los medicamentos. Se reconocen dos clases básicas de antineoplásicos: agentes específicos para el ciclo celular y agentes no específicos para el ciclo celular.

#### **1.2.6.1.1 Cisplatino (CDDP)**

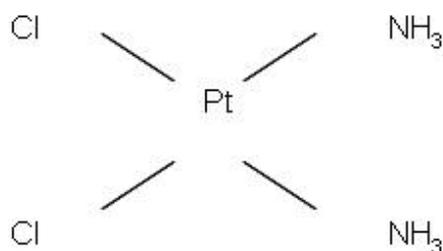
En 1965, Rosenberg y colaboradores identificaron los complejos de coordinación con platino como agentes citotóxicos; advirtieron que una corriente aplicada entre dos electrodos de platino producía inhibición de la proliferación de *E. coli*. Los efectos inhibidores en la réplica bacteriana fueron atribuidos más tarde a la formación de compuestos que contenían platino inorgánico en presencia de iones de amonio y cloruro.

El cis-diaminodiclorplatino (II) (cisplatino) fue la más activa de estas sustancias en sistemas tumorales experimentales resultando de gran utilidad clínica; posee amplia actividad como antineoplásicos y es especialmente útil en el tratamiento de cánceres epiteliales.

El CDDP es un agente no específico para el ciclo celular; este es eficaz en los tumores grandes en los que la fracción del crecimiento, en fase M son bajos, este medicamento es dependiente de la dosis ya que la inyección es una sola dosis masiva que mata la misma cantidad de células que la dosis repetida que totalizan la misma cantidad (el grado de muerte celular es directamente proporcional a la dosis absoluta administrada). Este medicamento no requiere de una fracción de crecimiento grande para ejercer sus efectos máximos, la eficacia de sus actividades citotóxicas dependen de las tentativas celulares por dividirse o por reparar el daño inducido por el medicamento. El esfuerzo por desarrollar estas actividades desencadena la expresión del daño ya sufrido y la célula muere.

#### **1.2.6.1.1.1 Propiedades químicas**

El cis-diaminodiclorplatino (II) (cisplatino) es un complejo con platino que es hidrosoluble, inorgánico y divalente. Su fórmula estructura del CDDP es:



#### **1.2.6.1.1.2 Farmacodinamia**

El CDDP penetra en las células por difusión, los átomos de cloruro pueden ser desplazados directamente por reacción de nucleófilos como tioles; el reemplazo de cloruro por agua genera una molécula con cargas positivas, que quizá sea la que se encargue de formar la especie activada del fármaco para reaccionar como ácido nucleico y proteínas. La hidratación es favorecida por el cloro en bajas concentraciones. Las concentraciones altas del anión estabilizan el fármaco, lo cual

explica la eficacia de la diuresis de cloro para evitar nefrotoxicidad. Los complejos de platino reaccionan con ADN y forman enlaces cruzados dentro de cada filamento. El N7 de la guanina es muy reactivo y se forman también fácilmente enlaces cruzados con platino entre guaninas adyacentes en los mismos filamentos de ADN, y enlaces cruzados de guanín adenina. La formación de enlaces cruzados entre los filamentos es un proceso más lento y ocurre en menor magnitud. Los aductos de ADN formados por cisplatino inhiben la réplica y transcripción de ADN y ocasionan roturas y codificación inexactas.

La especificidad del CDDP en relación con la fase del ciclo celular parece diferir en diversos tipos de células, durante la Fase S son más intensos los efectos de los enlaces cruzados.

#### **1.2.6.1.1.3 Farmacocinética.**

La vía de administración es intravenosa; el CDDP tiene una vida media de eliminación inicial desde el plasma de 25 a 50 minutos; después de este lapso disminuyen las concentraciones del fármaco total, la ligada y la libre, media de 24 horas y más de 90% del platino en la sangre está ligado en forma covalente a proteínas plasmáticas. En riñones, hígado, intestinos y testículos se detectan concentraciones altas del cisplatino, pero es poca su penetración en el sistema nervioso central, solamente una porción pequeña del fármaco se excreta por los riñones en las primeras 6 horas.

#### **1.2.6.1.1.4 Efectos adversos tóxicos**

Las sustancias antineoplásicas pueden causar efectos colaterales tóxicos, sobre todo en sistemas con población celular de proliferación rápida, como es el caso de:

- a) Toxicidad hematológica (Granulocitopenia y Trombocitopenia).
- b) Toxicidad gastrointestinal. El tubo digestivo es un sitio frecuente de toxicidad grave a causa del tratamiento antineoplásico. Es frecuente el vómito y las náuseas, de la misma forma que la mucositis que actúa directo sobre las

células mucosas epiteliales que se dividen con rapidez; ésta inicia de 3 a 5 días antes de la mielosupresión. Pueden presentar esofagitis secundaria a la toxicidad, inflamación y dolor en tubo digestivo alto. La mucositis del tubo digestivo inferior puede provocar diarrea y entre sus complicaciones se encuentra la perforación intestinal, hemorragia y enterocolitis necrosante.

- c) Inmunosupresión. La mayoría de estos efectos colaterales inmunosupresores no persisten después de terminar el tratamiento.
- d) Reacciones dermatológicas como necrosis y desprendimiento de la piel, alopecia u ocasionar reacciones cutáneas alérgicas.
- e) Toxicidad hepática que puede progresar a cirrosis.
- f) Complicaciones pulmonares: neumonitis intersticial con fibrosis pulmonar.
- g) Toxicidad cardíaca.
- h) Toxicidad genitourinaria. Las complicaciones son cistitis, hemorragia crónica. El cisplatino causa esta toxicidad tubular renal relacionada con hiperazoemia y pérdida de magnesio.
- i) Neurotoxicidad. En el caso del cisplatino produce ototoxicidad, neuropatía periférica y rara vez neuritis retrobulbar y ceguera.<sup>(52, 53, 54)</sup>

### **1.2.6.2 Radioterapia Modalidad Braquiterapia**

Wilhelm Roentgen, el 8 de noviembre de 1895, descubre los Rayos X y en el año de 1898, en Francia, los esposos Curie aislan el radio del mineral del uranio, estos descubrimientos hicieron posible el uso de la terapéutica de la radiación en las neoplasias humanas. En Estados Unidos, Robert Abbe introdujo el radio para terapéutica médica y Howard Nelly fue pionero en el cáncer del cérvix. Desde entonces se ha convertido la RT en una modalidad importante en el tratamiento de diversos cánceres.

La RT ocupa un lugar muy importante en el tratamiento de las pacientes con tumores ginecológicos malignos. En el caso de las mujeres con CaCU la radiación es el tratamiento primario para las pacientes con enfermedades avanzadas.<sup>(55)</sup>

Esta técnica tiene por objetivo destruir el mayor número posible de células malignas sin dañar irreversiblemente al tejido vecino normal. Su eficacia depende de varios factores: tipo histológico del tumor, diferenciación del mismo, tensión de oxígeno (administrada de forma concomitante), dosis y tiempo de tratamiento.

En el año 1999 y 2000 los resultados de las pruebas clínicas aleatorias demostraron una mejoría significativa en el control de la enfermedad pélvica y la supervivencia cuando se agregó quimioterapia combinada con radioterapia para pacientes con cáncer cervical local avanzado.<sup>(56)</sup>

#### **1.2.6.2.1 Braquiterapia BQT**

La BQT es un tratamiento intracavitario, que requiere de la colocación de aplicadores intrauterino o intravaginales que se cargan con fuentes radioactivas encapsuladas mediante aplicadores que son tubos huecos con receptáculos para fuentes adicionales, esto permite aplicar una dosis muy alta de radiación a un pequeño volumen que rodea al aplicador, sin que les toque una cantidad excesiva a los tejidos normales que están más distantes de las fuentes.

Este tratamiento deriva del modelo de la teoría del blanco clásica, que plantea que cada célula contiene múltiples blancos sensibles, los cuales deben ser atacados para matar a la célula.

El efecto biológico de una dosis determinada de radiación depende de la dosis, el tamaño de la fracción, el intervalo entre fracciones y el tiempo en el que se aplica la dosis; los cuatro factores de la radio biología son los que regulan estas variables las cuales consisten en reparación, repoblación, redistribución y reoxigenación.

- **REPARACIÓN.** La radiación fraccionada permite una recuperación de la lesión no mortal sufrida durante el tratamiento, lo que requiere mayor dosis, para alcanzar el efecto biológico.
- **REPOBLACIÓN.** Proliferación celular que ocurre durante la aplicación de la radiación.

- **REDISTRIBUCIÓN.** Los estudios de poblaciones celulares sincronizadas muestran cambios importantes en la radiosensibilidad de las células que pasan por las distintas fases del ciclo celular. Las células casi siempre son más sensibles a la radiación al final de la fase G<sub>2</sub> y durante la mitosis, y son más resistentes de la mitad al final de la fase S y el principio de la fase G<sub>1</sub>.
- **REOXIGENACIÓN.** La sensibilidad de las células bien oxigenadas a la radiación escasamente ionizante es casi tres veces mayor que la de células radiadas en condiciones de anoxia. Esto hace del oxígeno el sensibilizador a la radiación más eficaz.

La dosis absorbida es una medida de la energía depositada por la fuente de radiación en el material blanco. La unidad que se usa para medir la dosis de radiación es el Gray (Gy), que equivale a 1 Julio por Kilogramo de material absorbente.

Conforme disminuye la dosis por unidad de tiempo, las células tienen mayor oportunidad de reparar la lesión no mortal sufrida durante la exposición, a ello se le denomina efecto dosis-velocidad. Este efecto representa un índice terapéutico favorable que se explota con la dosis de baja velocidad (DBV) en la braquiterapia intracavitaria e intersticial.

La BQT se aplica con una dosis baja por unidad de tiempo, casi siempre de 40 a 60 cGy por hora; con esta velocidad se aprovecha al máximo el efecto dosis velocidad descrito antes, lo que permite respetar los tejidos normales de respuesta tardía en comparación con los tejidos de respuesta rápida y las células tumorales. La dosis de tratamiento intracavitario necesario para el tratamiento radical del cáncer cervical casi siempre se aplica de 72 a 96 horas durante una o dos estancias en el hospital.

Con el tratamiento intracavitario del cérvix, es probable que los tejidos normales vulnerables (sobre todo en recto y la vejiga), que a menudo están a cierta distancia del tumor, reciban una dosis menor por fracción que el punto de prescripción (Punto A: un punto 2 cm al lado y 2 cm arriba del orificio cervical externo y Punto B: un punto 3 cm al lado del punto A).

El elemento utilizado en la braquiterapia es el cesio ( $^{137}\text{Cs}$ ), con una vida media de 30 años.<sup>(57)</sup>

### **Reacciones agudas**

Las reacciones agudas a la radiación pélvica, como la diarrea, casi siempre se relacionan con desnudación de la mucosa, lo que a su vez, estimula un aumento en la proliferación celular.<sup>(58)</sup>

### **Reacciones tardías**

Los aspectos patológicos de las complicaciones tardías por radiación difieren de las radiaciones agudas debido al daño al estroma vascular que causa proliferación epitelial con disminución del suministro sanguíneo y fibrosis consecuente y el daño a las células madre parenquimatosas de proliferación lenta, lo que a la larga conduce a la pérdida del tejido o la función orgánica.<sup>(59)</sup>

Los tejidos de reacción tardía no proliferan con rapidez; la duración de un curso de radiación no altera su tolerancia. Los tejidos normales de respuesta tardía tienden a ser muy sensibles a los cambios en las dosis por fracción, lo que establece una relación importante entre el riesgo de complicaciones tardías y la magnitud de cada fracción de radiación.

Para una dosis determinada de radiación que se aplica en un periodo determinado, el riesgo de efectos tardíos es mayor cuando aumentan las fracciones. Este efecto del fraccionamiento es lo que explica que la ventaja de los esquemas de fraccionamiento alterado en las situaciones clínicas en las que las reacciones tardías del tejido normal limita la dosis.<sup>(60)</sup>

La probabilidad de manifestar efectos tardíos graves por la radiación depende de varios factores, como la dosis de radiación, en cada fracción, el volumen de tejido radiado, la dosis de radiación por unidad de tiempo, las características del paciente y la combinación de otros tratamientos. Algunos tejidos, como el hígado, los riñones y pulmones están formados por subunidades funcionales dispuestas más o menos en

paralelo; estos tejidos toleran una dosis elevada de radiación aplicada en una porción pequeña del órgano sin sufrir efectos tardíos graves siendo sensibles a las dosis moderadas en el órgano completo. El intestino y el uréter se encuentran organizados en serie y la aplicación de una dosis dañina puede causar falla completa del órgano. Una de las características del útero es ser resistentes a la radiación.

En estudios recientes se demostró una gran mejoría en el control de la enfermedad pélvica y la supervivencia cuando se administra quimioterapia con cisplatino, al mismo tiempo que la radiación en pacientes con enfermedad local regional avanzada.<sup>(61)</sup>

Existen también complicaciones tardías en la braquiterapia, donde los factores que influyen son los antecedentes de infección pélvica, tabaquismo, operación abdominal previa y diabetes. Es posible observar efectos tardíos en la vejiga (hematuria, fístulas y fibrosis) y en el recto sigmoideo o ileon terminal (hemorragia, estrechamiento, obstrucción o perforación).<sup>(62)</sup>

### 1.2.7 Evaluación del estado nutricional

#### Trastornos metabólicos del cáncer

El cáncer afecta de manera específica el metabolismo de los nutrientes. Los pacientes con cáncer tienen tasas aumentadas de metabolismo corporal total de glucosa, fragmentación corporal total de proteínas y de resistencia a la insulina.<sup>(63)</sup>

| <b>Consecuencias metabólicas del cáncer</b> |  |
|---|--|
| <b>Anomalía metabólica</b>                  | <b>Consecuencias</b>                           |
| Incremento de la producción de glucosa      | Pérdida rápida de peso, fragmentación muscular |
| Incremento de la movilización de lípidos    | Hipertrigliceridemia                           |

| <b>Anomalia metabólica</b>                             | <b>Consecuencias</b>                 |
|--|--------------------------------------|
| Resistencia a la insulina                              | Hiper glucemia, Hipertrigliceridemia |
| Hipoglucemia secundaria a factores humorales del tumor | Fatiga                               |
| Síndrome diarreico por factores humorales del tumor    | Trastornos electrolíticos            |

El 40 % a 55% de los pacientes adultos hospitalizados presentan desnutrición o se encuentran en riesgo y en el 12% esta es grave. Un estudio de 67 pacientes consecutivas de oncología ginecológica hospitalizada reveló una prevalencia de 54% de desnutrición (intervalo de confianza de 95%) <sup>(64, 65)</sup>

El metabolismo corporal requiere de energía para conservar la vida y ésta se adquiere a través de los alimentos. De acuerdo con la primera Ley de la Termodinámica, la energía ingerida debe ser equivalente a la gastada o almacenada por el cuerpo en equilibrio.

Los alimentos ingeridos se fragmentan para formar monosacáridos, aminoácidos, ácidos grasos y glicerol, que después se distribuyen a los sitios de reservas corporales o se fragmentan con fines energéticos.

Durante el ayuno, el cuerpo se adapta para conservar las reservas proteicas vitales. Las reservas corporales de los hidratos de carbono se consumen en tres días de ayuno total en reposo o más rápido si se encuentra el metabolismo con alguna enfermedad. Los órganos utilizan glucosa en grandes cantidades obligándolos a fragmentar la glucosa del músculo en etapas tempranas del ayuno. Si ésta continúa la inanición ocasionará la muerte en 40 a 60 días. No obstante, el cuerpo se adapta a la economía a base de hidratos de carbono en reserva que provienen de las grasas, gracias a ello, los tejidos periféricos y los órganos utilizan cuerpos cetónicos.

Con independencia de las características metabólicas de la desnutrición, la pérdida de peso suele ser un signo de presentación, de la misma manera que el decremento en la albúmina sérica, descenso en la cifra absoluta de linfocitos y transferrina sérica.

Las cifras séricas de proteínas circulantes pueden disminuir y reflejar una alteración funcional del hígado y otros órganos, aun sin el agotamiento notable de proteínas viscerales y musculares. <sup>(66)</sup>

Las reservas de proteínas y grasas pueden consumirse en forma marcada, en tanto que las proteínas circulantes se mantienen en límites normales. Esto se presenta en anorexia y desnutrición primaria en adultos normales, quienes se adaptan de modo gradual a la inanición.

La antropometría, en la que se calculan las reservas corporales por mediciones directas, evaluaciones dietéticas para determinar la calidad y cantidad en su ingesta y los marcadores bioquímicos de valoración de proteínas circundantes debe usarse en conjunto para determinar el estado nutricional del paciente.

#### **1.2.7.1 Valoración antropométrica**

Las técnicas antropométricas comprenden la determinación de peso corporal, talla y pliegues cutáneos. El procedimiento se lleva a cabo en tres ocasiones continuas para obtener el promedio de estas medidas.

##### **2.2.6.1.1 Peso**

➤ Instrumento: Báscula

➤ Técnica: La báscula se debe encontrar en una superficie plana, horizontal y firme. Antes de iniciar las mediciones se probará su funcionamiento y por lo menos una vez a la semana, para comprobar la exactitud, se talará.

El paciente debe encontrarse con el mínimo de ropa, después de haber evacuado y vaciado la vejiga, de preferencia en ayuno.

Se debe cuidar que los pies del sujeto ocupen una posición central y simétrica en la plataforma de la báscula.

##### **1.2.7.1.2 Talla**

➤ Instrumento: Estadímetro

➤ Técnica: El estadímetro se deberá colocar en la pared lisa, sin bordes. El paciente se colocará en bipedestación, sin zapatos ni adornos, con los talones unidos a los ejes longitudinales de ambos pies y formarán entre sí un ángulo de 45°. Los brazos deben colgar libre y naturalmente a lo largo del cuerpo; la cabeza debe mantenerse de manera que el Plano de Frankfort se conserve horizontal.

### **1.2.7.1.3 Pliegues Cutáneos**

Las reservas de grasas pueden medirse mediante la determinación de pliegues cutáneos. Los calibradores están diseñados para ejercer una presión de 10 g/mm<sup>2</sup> sin que importe el grosor del pliegue y puedan emplearse, tanto para comparar el progreso del mismo paciente con respecto al tiempo, como para determinar la gravedad de su estado nutricional.

El pliegue incluye la piel y tejido subcutáneo, tomándose con compresión firme, el plicómetro se coloca perpendicularmente al pliegue y 1 cm. por debajo de los dedos que lo generan, se realiza la lectura en el dial.

### **Circunferencia media de brazo**

➤ Instrumento: Cinta métrica, estrecha, flexible y no elástica.

➤ Técnica: Medición

El paciente se encontrará en bipedestación, el punto se marca con el brazo flexionado a 90° con la palma de la mano orientada hacia la parte anterior del cuerpo. Con el brazo relajado colocado al costado del cuerpo, se coloca la cinta en la marca determinada en la línea media acromial – radial y se contrae para evitar error por la presencia de edema. <sup>(67)</sup>

### **Pliegues cutáneos**

➤ Instrumento: Plicómetro y marcador

➤ Técnica: Medición

**a) PLIEGUE TRICIPITAL.** Se mide en la cara posterior del brazo derecho a nivel del punto medio entre el acromion del omoplato y la cabeza del radio. El punto se marca con el brazo flexionado 90° por el codo y con la palma de la mano orientada hacia la parte anterior del cuerpo.

**b) PLIEGUE BICIPITAL.** Se mide el panículo vertical en la parte media frontal del brazo derecho, directamente arriba de la fosa cubital, al mismo nivel del panículo tricipital.

**c) PLIEGUE SUBESCAPULAR.** Se mide debajo y lateral al ángulo externo del hombro, con el brazo y hombros relajados. El sitio de la medición se identifica con la colocación del brazo flexionado de la paciente detrás de la espalda. El punto de medición corresponde al ángulo de 45° en la misma dirección del borde interno del omoplato.

**d) PLIEGUE SUPRAILACO.** Se mide justo atrás de la línea media axilar, inmediatamente arriba de la cresta iliaca en forma oblicua.

#### **1.2.7.2 Parámetros bioquímicos**

Las reservas proteicas pueden valorarse con el análisis de diversas proteínas circulantes, la mayor parte secretadas por el hígado. <sup>(68)</sup> Su síntesis y secreción se inhiben con rapidez en presencia de desnutrición proteica y decrecen en grado variable en la circulación, de acuerdo con su vida media metabólica; las más usadas son la albúmina y la función inmunitaria.

##### **1.2.7.2.1 Albúmina**

Proteína plasmática sintetizada en el hígado y el constituyente mayor de la proteína sérica; puede medirse directamente y las alteraciones van en paralelo con las proteínas séricas; tiene una vida media de 30 días aproximadamente. La albúmina es la proteína que mantiene la presión oncótica intravascular (si disminuye se produce edema). La albúmina es considerada como un recurso nutricional primario para el tejido corporal; es importante en el transporte como vehículo principal del calcio, magnesio, bilirrubina, ácidos grasos y de numerosos fármacos. La síntesis tiene

lugar en el hígado y se reduce de modo notable cuando la ingesta dietética de proteínas disminuye. <sup>(69)</sup>

#### **1.2.7.2.2 Hemoglobina**

Es el componente principal del eritrocito; su determinación es una prueba frecuente y antigua que se realiza en los laboratorios; es útil para el diagnóstico y tratamiento de la anemia.

La hemoglobina se produce por el eritrocito inmaduro. Las células maduras pierden el núcleo y así su capacidad citoplasmática para sintetizar proteínas. La hemoglobina es una proteína pigmentada de rojo ubicada en el eritrocito y le da su color característico. El hierro es esencial en la formación de la hemoglobina; la molécula Hem proviene de una globulina protoporfirina y de hierro.

Su función principal es el transporte de oxígeno a las células del cuerpo. Las moléculas de hemoglobina contienen 4 moléculas HEM cada una de las cuales pueden reaccionar con el oxígeno y fijarse a una molécula de éste. El oxígeno se une directamente al hierro. <sup>(70)</sup>

#### **2.2.6.2.3 Cuenta total de linfocitos**

La cifra absoluta de linfocitos se calcula multiplicando el porcentaje de esas células por la cifra total de leucocitos. La cifra absoluta de linfocitos son marcadores del estado nutricional de uso más amplio. Casi todos los linfocitos circulantes son células T y la involución de los tejidos que las producen ocurren en etapas tempranas de la desnutrición. <sup>(71)</sup>

#### **2.2.6.3 Evaluación dietética**

La determinación de ingesta de alimentos, es una de las bases para el estudio del estado nutricional, ya que permite identificar, en primer lugar, posibles alteraciones nutricionales causadas directamente por una dieta desequilibrada.

La historia dietética no se utiliza como medio diagnóstico, sino como fuente complementaria de la información que proporcionan los datos antropométricos y bioquímicos para evaluar de forma conjunta el estado nutricional.

El registro y la evolución de la ingesta dietética de un individuo puede ocasionar datos erróneos en la valoración nutricional, ya que puede influir en el entrevistado, la imposibilidad de pesar y conocer exactamente la composición de los alimentos y la incapacidad para recordar los tipos y cantidades de los alimentos ingeridos.

#### **2.2.6.3.1 Frecuencia de alimentos.**

Este cuestionario es una revisión retrospectiva de la frecuencia de consumo de alimentos por semana o por mes esta encuesta arroja resultados más confiables si se organizan los alimentos en grupos, ya que ésta representa la frecuencia de consumo de grupos de alimentos, más que de nutrimentos específicos, como los datos de este estudio, obteniendo con ello sólo datos generales.

Por la modificación de los patrones de alimentación de las pacientes se puede complementar este cuestionario, sobre el periodo previo a la hospitalización, así como el previo a la enfermedad, para que con ello se obtenga un antecedente completo y preciso de sus hábitos alimentarios.

VENTAJAS. Se puede utilizar para asociar el consumo habitual de alimentos con problemas de salud. Es más útil en poblaciones, barata y relativamente rápida, sobre todo si la lista responde a un objetivo particular. Puede emplearse para corroborar la información obtenida a partir de otros métodos de evaluación dietética.

DESVENTAJAS. Depende de la memoria del sujeto; puede estar sesgada por la percepción que el encuestado tenga sobre lo que él considera como alimentos buenos o malos. <sup>(72)</sup>

## 2. ANTECEDENTES

En México, el CaCU se convierte en un problema de Salud Pública por ser la primera causa de muerte por tumores malignos en mujeres; ocupa el tercer lugar de mortalidad en población en edad de 25 a 64 años, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM)<sup>(73)</sup>. Se calcula que cada año se diagnostican 466 mil nuevos casos de CaCU, donde 231 mil mujeres mueren a causa de esta enfermedad; destaca que un 80% proceden de países como México <sup>(74)</sup>. Según el RHNM en sus recientes publicaciones del año 2001, el 8% del total de muertes por neoplasias se debe al CaCU, registrando una tasa de 21 por cada 100 mil mujeres de más de 25 años. <sup>(75)</sup>

Entre los factores de riesgo asociados que contribuyen para el desarrollo de este cáncer destaca la edad, así como el riesgo en la etapa reproductiva, el contraer una infección por el VPH, el antecedente de múltiples parejas sexuales, la paridad vaginal de 12 o más partos, el inicio de las relaciones sexuales antes de los 14 años y la menarquia después de los 17 años de edad, este tipo de cáncer es más frecuente en el nivel socioeconómico bajo, por lo que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) lo define como “la enfermedad de la promiscuidad sexual y de la pobreza”<sup>(76,77)</sup>.

El VPH es uno de los factores causales más importantes de esta etiopatogenia, una vez que se establece la infección por el virus integra su genoma al de la célula y supedita su aparato enzimático, los datos sugieren que la proteína E-6 y E-7 de los subtipos oncógenos tienen la capacidad de unirse a proteínas y alterar los efectos reguladores de los genes supresores de tumores p53 y retinoblastoma, lo cual promueve la transformación maligna. <sup>(78,79,80)</sup>

El CaCU sigue un patrón ordenado el cual se caracteriza, primero, por diseminación locoregionales a los órganos pélvicos y ganglios linfáticos regionales posteriores y órganos a distancia.

El tratamiento del CaCu es tratado mediante cirugías, RT y/o QT, dependiendo de su estadio. En el caso de la RT la BQT es una de las modalidades en la cual se insertan las fuentes radioactivas en cavidades anatómicas existentes (BQT intracavitaria); como directamente a través de los tejidos (BQT intersticial), esto proporciona una mejor alternativa de irradiar el tumor, ya que la dosis desciende de forma rápida al aumentar la distancia a partir del centro de la fuente, de esta manera, el tumor recibe una dosis alta y el tejido normal adyacente recibe una dosis menor.<sup>(81)</sup>

En el Servicio de Braquiterapia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se utilizan fuentes radioactivas, producto de isótopos artificiales como es el caso de Cesio-137 (<sup>137</sup> Cs). Sin embargo, un estudio realizado en el Hospital Oncológico de Santiago de Cuba mostró las complicaciones en este tipo de tratamiento de mayor frecuencia encontrando el predominio de proctitis, diarrea (10.4%), disurias (12.4%), dolor hipogástrico presente sólo en el tratamiento e Hipertensión Arterial como enfermedad recurrente.<sup>(82)</sup>

Por su parte, la QT se basa en la acción de agentes antineoplásicos interfiriendo en la capacidad de crecimiento o reproducción de las células cancerosas, aunque de la misma forma, los quimioterapéuticos alcanzan a todas las células del cuerpo ocasionando efectos secundarios en el tratamiento, como en el caso del CDDP presenta bajo el recuento de glóbulos, reacción alérgica, náuseas y/o vómito (prolongación durante 24 horas), zumbido de oídos, fluctuaciones de electrolitos o daño renal, con el CDDP se observan efectos tóxicos importantes que afectan de manera adversa la ingesta alimentaria y estado nutricional; el consumo de alimentos puede verse inhibido por la aparición de mucositis, queilosis, glositis, estomatitis, esofagitis y anorexia, encontrándose entre los efectos secundarios más frecuentes la enteritis aguda o crónica, diarrea y estreñimiento.<sup>(83,84)</sup>

Este beneficio en el tratamiento se ve mermado con los efectos tóxicos secundarios de la quimioterapia. Las toxicidades agudas o tempranas son la que acontecen durante los primeros días del tratamiento, generalmente ocurre en los tejidos de proliferación rápida como las mucosas y médula ósea. La toxicidad crónica o tardía son secuelas que aparecen en meses o años después del término del tratamiento, es difícil actuar sobre ellos, minorizando sólo las consecuencias; entre los tejidos poco

proliferantes se encuentran la médula espinal, fibroblastos de la dermis, epitelio tubular en el riñón y endotelio vascular.<sup>(85)</sup>

El tratamiento concomitante es la combinación terapéutica entre QT y RT, los cuales representan la estrategia predominante en el tratamiento de localizaciones tumorales como el caso del cuello uterino, ya que se ha mostrado en ensayos clínicos una mejora en cuanto a la supervivencia con una terapia administrada de CDDP conjuntamente con RT, convirtiéndose en un tratamiento estándar en el CaCU.<sup>(86,87)</sup>

Los efectos secundarios presentes en el tratamiento concomitante del CaCU se ven reflejados en el estado nutricional de los pacientes donde una valoración del estado nutricional apropiada identificará aquellas con riesgo de complicaciones nutricionales.

El método de la valoración del estado nutricional de los pacientes se basan comúnmente en mediciones Antropométricas, Concentraciones Plasmáticas de Proteínas y Encuesta Dietética.<sup>(88,89)</sup>

Las mediciones antropométricas en las cuales se utilizan los cuatro pliegues cutáneos, peso y talla han demostrado ser mediciones sencillas accesibles a nivel hospitalario, económicos, conociendo con ellos los valores de riesgo nutricional.<sup>(90)</sup>

En estudios realizados en relación a los parámetros bioquímicos como indicadores para valorar el estado nutricional de los pacientes hospitalizados se ha demostrado que la albúmina, los linfocitos y la hemoglobina son estadísticamente significativas para predecir la muerte y complicaciones nutricionales del paciente.<sup>(91,92)</sup> de la misma forma se encontró que mediante la ingesta de alimentos se comprobó que antes del tratamiento de quimioterapia más del 75% de los pacientes consumían alimentos de todos los grupos, durante éste se observa que el 24% eliminó parte de ellos (carne, lácteos, derivados del cereal) durante el seguimiento mostraron tendencia a modificar temporalmente el consumo y otros regresaron al consumo habitual.<sup>(93)</sup> En el tratamiento de BQT se manifestaron mayores complicaciones en el consumo de alimentos por la presencia de síntomas del aparato digestivo debido a la radiosensibilidad que tienen estos tejidos.<sup>(94)</sup>

En el tratamiento del CaCU se han logrado avances en los últimos años basados en RT y QT administradas de forma concomitante; sin embargo, este beneficio es contrarrestado por el aumento de la toxicidad aguda y/o tardía en los pacientes, viendo reflejado estos efectos en el Estado Nutricional del mismo, por tal motivo el objetivo de este estudio pretende Evaluar el Estado de Nutrición en Pacientes con CaCU en Estadios IIa, IIb, IIIa, y IIIb, en Tratamiento Concomitante (QT con CDDP y RT modalidad BQT) mediante una Valoración Antropométrica de cuatro pliegues cutáneos, Parámetros Bioquímicos y una Encuesta Alimentaria de Frecuencia de Consumo de Alimentos en pacientes internadas por el Servicio de Ginecología en la unidad de Braquiterapia del INCan.

### **3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Diversos estudios han mostrado que entre el 40 al 80% de los pacientes con Cáncer presentan algún signo de malnutrición en el transcurso de esta enfermedad, caracterizada por una pérdida de peso, depleción de proteínas somáticas y viscerales, esta pérdida influye en la respuesta del tratamiento y la calidad de vida del paciente. Un estudio realizado sobre la evaluación del estado de nutrición de los pacientes con cáncer se informó que los tumores del aparato digestivo producen un impacto negativo en corto tiempo asociándose con un mal pronóstico y merma la calidad de vida; sin embargo los tumores extra digestivos incluido el CaCU, reportan menor frecuencia de pérdida de peso en corto tiempo, pero su impacto sigue siendo negativo y de mal pronóstico.<sup>95</sup>

Por tal motivo este estudio pretende conocer el estado de Nutrición que presentan las Pacientes con CaCU en Estadios IIa, IIb, IIIa y IIIb, en Tratamiento Concomitante (QT con CDDP y RT modalidad BQT) mediante la Valoración Antropométrica de cuatro pliegues cutáneos, (Tricipital, Bicipital, Subescapular, y Suprailiaco) Circunferencia Media de Brazo, Parámetros Bioquímicos e inmunológicos (albúmina, cuenta total de linfocitos y hemoglobina) y la Encuesta Alimentaria (Frecuencia del Consumo de Alimentos) internadas por el Servicio de Ginecología en la unidad de Braquiterapia del INCan.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer se caracteriza por una falla en el mecanismo normal de control de crecimiento y proliferación celular, la Organización Mundial de la Salud la considera el responsable del 12% de las defunciones en el mundo, el CaCu en México es la primera causa de muerte entre las mujeres en edad reproductiva, sin embargo un factor determinante en el estado de nutrición de los paciente con cáncer es el tiempo de evolución y la terapéutica empleada con fines curativos o paliativos, en los últimos años en relación al tratamiento del CaCU; la radioterapia y quimioterapia administradas de forma concomitante han permitido avances al respecto; sin embargo, este beneficio es neutralizado por el aumento de la toxicidad aguda y/o tardía en los pacientes; esto se ve reflejado en su estado nutricional.

En este estudio observacional se Evalúa el Estado de Nutrición en Pacientes con CaCU en Estadios IIa, IIb, IIIa, y IIIb, en Tratamiento Concomitante mediante la Valoración Antropométrica de cuatro pliegues cutáneos, Parámetros Bioquímicos e Inmunológicos y la Encuesta Alimentaria en pacientes internadas por el Servicio de Ginecología en la Unidad de Braquiterapia del INCan.

Lo anterior permitirá fincar las bases para que a través de estudios posteriores surjan alternativas que faciliten, en un nivel de atención nutricia promover la detección oportuna y precoz en el estado de nutrición en pacientes con CaCU en tratamiento concomitante.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo general.**

Evaluar el estado de nutrición en pacientes con CaCU en estadios IIa, IIb, IIIa y IIIb, en tratamiento concomitante internadas por el Servicio de Ginecología en la Unidad de Braquiterapia del INCan.

### **5.2. Objetivos específicos**

- ➔ Determinar el estado de nutrición por medio de mediciones antropométricas (IMC, pliegues cutáneos y la circunferencia media de brazo); parámetros bioquímicos (albúmina, hemoglobina y la cuenta total de linfocitos) y dietéticos, a través de la frecuencia de consumo de alimentos antes de ingresar al tratamiento de BQT e identificar los alimentos de mayor consumo, aquellos rechazados y la causa de la aversión.

## **6. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **6.1 Tipo de estudio y diseño**

Observacional, ambipectivo, transversal, descriptivo-analítico.

### **6.2 Población de estudio**

Pacientes diagnosticadas con CaCU en estadios IIa, IIb, IIIa y IIIb, en un rango de edad entre los 30 a 70 años (por el periodo de evolución de la enfermedad) en tratamiento concomitante (QT con CDDP y RT modalidad BQT), internadas para la aplicación de BQT en el INCan, tomadas durante el periodo de marzo a julio del 2006. (N=15 pacientes)

### **6.3 Criterios de selección**

#### **6.3.1 Criterios de inclusión**

- ➔ Pacientes con diagnóstico de CaCU.
- ➔ Estadio IIa, IIb, IIIa y IIIb.

- Rango de edad entre los 30 a 70 años.
- Con tratamiento de quimioterapia a base de CDDP.
- Primera o segunda aplicación del tratamiento de BQT.
- Aceptación por parte de las participantes.

### **6.3.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con la tercera aplicación de BT.
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I y II, Hipertensión Arterial, Insuficiencia Renal, Insuficiencia Cardíaca, Insuficiencia Hepática, otra neoplasia, diarrea crónica, constipación, ostomías, resección intestinal, con tratamiento de QT u otra modalidad de RT.
- Cambio de tratamiento de quimioterapéutico o administración de tratamiento adicional.
- Imposibilidad o negativa por parte del paciente a responder las cuestiones subjetivas o se niegan a participar.

## **6.4 MÉTODOS Y TÉCNICAS**

El estudio se realizó en el Servicio de Radioterapia modalidad BQT del INCan. Se seleccionó una muestra no probabilística consecutiva de marzo a julio del 2006, la cual solo fue informada de forma verbal sobre las técnicas que se aplicaron para el estudio.

Se analizaron las historias clínicas mediante la base de datos de expedientes electrónicos del INCan (INCANET) con el fin de conseguir información sobre el tipo histopatológico, estadio y tratamiento recibido.

Las pacientes se evaluaron en las 2 primeras horas antes de ser internadas en el Instituto por Protección Radiológica; se explicó a la paciente el procedimiento y técnica que se le realizaría y el personal de enfermería tomó la muestra sanguínea. El formato utilizado para las anotaciones en relación a la valoración antropométrica, tratamientos con QT y BQT, parámetros bioquímicos es el que se muestra en el anexo 1.

## Valoración antropométrica

El indicador más utilizado para evaluar el estado nutricional en este estudio se relacionó con el peso, la estatura, la edad y el sexo.

a) **PESO:** Se utilizó una báscula Tanita® modelo 2001



**Ilustración 12 . Báscula Tanita**

➤ Técnica: Se colocó a la paciente en bipedestación sólo con 2 batas prestadas durante su internamiento; se encendió la unidad seleccionando el botón de adulto sexo femenino, se especificó la talla tomada anteriormente; cuando la báscula mostró la indicación de Kilogramos ("0.0" kg) se paró sobre la plataforma de medición; sus pies estaban descalzos y las plantas de sus pies limpias y secas. Se aseguró que el talón y la parte redondeada del pie que está entre los dedos y el arco del pie estuvieran directamente encima de los electrodos que se encuentran en la plataforma de medición; cabe resaltar que la medición se llevó a cabo en un intervalo de 12:00 a 14:00 p.m., por tal motivo no se pesaron en ayuno. (NOTA: el peso de las batas registró aproximadamente 400g, el cual fue descontado).



**Ilustración 13. Medición del peso**

b) **TALLA:** se utilizó un estadímetro SECA ®



**Ilustración 14 Estadímetro seca**

➤ Técnica: El estadímetro se ubicó en el baño, por las características de la pared (lisa y sin bordes); la paciente se colocó en bipedestación, sin zapatos ni adornos, con los talones unidos a los ejes longitudinales de ambos pies cuidando que guardaran un ángulo de  $45^{\circ}$  entre sí. Los brazos los dejaron colgar de forma libre y natural a lo largo del cuerpo, la cabeza se mantuvo de manera que el plano de Frankfort se conservó horizontal.



**Ilustración 15 Medición de talla**

**c) PLIEGUES CUTÁNEOS:** se utilizó cinta métrica, estrecha, flexible y no elástica; plicómetro y marcador.

➤ Técnica: Se colocó a la paciente en bipedestación, el punto se marcó con el brazo flexionado a 90° con la palma de la mano orientada hacia la parte anterior del cuerpo; ya con el brazo relajado colocado al costado del cuerpo, se ubicó la cinta en la marca determinada en la línea media acromial – radial y se contrajo para evitar error por la presencia de edema. (Ilustración 16 y 17)



Ilustraciones 16 y 17. Circunferencia media de brazo



Ilustración 18. Plicómetro y cinta métrica

## PLIEGUE TRICIPITAL

Se midió en la cara posterior del brazo derecho a nivel del punto medio entre el acromion del omoplato y la cabeza del radio. El punto se marcó con el brazo

flexionado 90° por el codo y la palma de la mano orientada hacia la parte anterior del cuerpo.



**Ilustración 19. Pliegue tricpital**

### **PLIEGUE BICIPITAL**

Se midió el panículo vertical en la parte media frontal del brazo derecho, al mismo nivel del panículo tricpital.



**Ilustración 20. Pliegue bicipital**

### **PLIEGUE SUBESCAPULAR**

Se midió a la paciente por debajo y lateral al ángulo externo del hombro, con el brazo y hombros relajados.



**Ilustración 21. Pliegue subescapular.**

## PLIEGUE SUPRILIACO

Se midió atrás de la línea media axilar, por arriba de la cresta iliaca en forma oblicua.



Ilustración 22. Pliegue supriliaco

Las técnicas de medición utilizadas en este estudio estuvieron estandarizadas mediante el Método de Habitch, (talla y peso con un nivel de precisión de  $\pm 0.5$ ; circunferencia y pliegues  $\pm 1$  mm.)

Las mediciones de las pacientes se iniciaron de arriba hacia abajo, tomadas todas del lado derecho de la paciente.

Las mediciones de Peso y Talla sirvieron para evaluar el Índice de Masa Corporal (IMC) descrito y publicado por L. Adolph Quetelet en 1871, donde el peso corporal es proporcional al valor de la estura elevada al cuadrado:

$$\text{IMC} = \frac{\text{PESO (Kg)}}{\text{TALLA (m}^2\text{)}}$$

Una de las principales ventajas del IMC es que no requiere del uso de tablas de referencia, los puntos de corte para interpretar el IMC se encuentran descritos en el Anexo 3.

Una vez teniendo estas mediciones se compararon según la Tabla para la mujer adulta mexicana. (Anexo 2)

Se realizaron mediciones más precisas para estimar la composición corporal, utilizando la técnica de medición de panículos adiposos. Esta técnica se basa en el hecho de que existe una proporción constante entre la grasa corporal total y la grasa subcutánea. La medición de estos panículos se realizó con un plicómetro calibrado, a través de las técnicas descritas.

Se sabe que hay un patrón diferencial de depósito de grasa genéticamente determinado, por lo que fue necesario medir varios sitios del cuerpo para tener una idea aproximada de la magnitud real del depósito de grasa de la paciente.

Se utilizaron las ecuaciones de Durnin y Womersley, para calcular la grasa y la masa libre de grasa a partir de los panículos adiposos, que a continuación se describe:

- Se registró la edad y el peso de la paciente.
- Se sumaron los panículos adiposos correspondientes a bíceps, tríceps, subescapular, suprailiaco.
- Se calculó el algoritmo de la suma de panículos adiposos.
- Se calculó la densidad corporal (D) con base en las ecuaciones siguientes:

Mujeres de:

|               |  |
|---------------|--|
| 30-39 años    | $D=1.1423-0.0632*\log \mathbf{SP}^{(a)}$ |
| 40-49 años    | $D=1.1333-0.0612*\log \mathbf{SP}$       |
| 50 y más años | $D=1.1339-0.0645*\log \mathbf{SP}$       |

<sup>(a)</sup> **SP**. Sumatoria de panículos

Fuente: Durnin

- Se estimó la Masa Grasa (MG) en kilogramos, utilizando la ecuación:

$$MG \text{ (kg)} = (\text{peso corporal en Kg}) (4.95/D-4.5)$$

- Por diferencia, se calculó la masa libre de grasa:

$$MLG = \text{peso corporal (kg)} - \text{masa grasa (kg)}$$

Mediante esta técnica de panículos adiposos se determinó la grasa corporal, valorándolo en la tabla de Durnin. (Anexo 5)

La toxicidad en el tracto gastrointestinal obtenida de forma retrospectiva en los expedientes de las pacientes incluidas en el estudio se compararon con la utilizada por la OMS, la cual definió el estado de las lesiones, según la severidad de la misma en grados de 1 a 4 (Anexo 4).<sup>96</sup>

### VALORACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Los parámetros bioquímicos se analizaron mediante la muestra sanguínea tomada por el personal de enfermería para la determinación de albúmina, cuenta de linfocitos y hemoglobina.

En esta tabla se determinaron los valores de referencia y el valor de corte empleado en la evaluación nutricional de la paciente.

| Indicador   | Valores de referencia         | Valor de cohorte                                |
|-------------|-------------------------------|---|
| Albúmina    | 3.8–4.9 mg/dL                 | > 3.8 Normal<br>2-3.7 Leve<br><2 Grave          |
| CTL         | 1.4-3.4 miles/mm <sup>3</sup> | 1200-1500 Normal<br>900-1200 Leve<br><900 Grave |
| Hemoglobina | 14-16 mg/dL                   | 14-16 Normal<br>10-13 Leve<br><9 Grave          |

## **ENCUESTA DIETÉTICA**

Esta encuesta de alimentos se medio a través de un cuestionario cuantitativo simple de frecuencia de consumo de alimentos, la cual se adoptó para evaluar el consumo de alimentos durante el periodo de recuperación de las pacientes después de finalizados los ciclos en el tratamiento de quimioterapia, complementando este cuestionario con una sesión de alimentos rechazados y la causa de la aversión. (Anexo 6)

Se le cuestionó a la paciente la frecuencia de consumo de los siguientes grupos de alimentos: lácteos, productos de origen animal, leguminosas, cereales, verduras y frutas, aceites y grasas, azúcares, café, té o suplementos, si estos alimentos eran rechazados interrogando el motivo, dando como opción: no me gusta, no lo consumo por indicación médica (cabe resaltar que se le preguntó si esta indicación fue dada por nutriólogo o médico), no lo consume por biodisponibilidad, por falta de recursos o por comentario.

La información captada se revisó, ordenó y se capturó en una base de datos construida para tal fin en Excel 2003; los resultados se procesaron, mediante medidas de resumen (tendencia central), y dispersión (Desviación estándar) y Distribución Z.

## 7. RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DEL GRUPO

En la tabla 1 se describen las principales características del grupo de mujeres con cáncer cérvico-uterino en tratamiento concomitante que participaron en el estudio.

**Tabla 1.** Características de las pacientes con CaCU al inicio del tratamiento de BT.

| CARACTERÍSTICAS              | GRUPO MEDIA (DE) | VALORES DE REFERENCIA               |
|------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| EDAD                         | 48.26 (2.90)     | -                                   |
| PESO (Kg.)                   | 59.02            | 47.88 – 49.16 Kg. *                 |
| TALLA (cm.)                  | 1.50             | 1.51 – 1.53 cm. *                   |
| IMC (Kg. / m <sup>2</sup> )  | 25.97 (4.11)     | 20.1 -25 Kg. / m <sup>2</sup> **    |
| ∑ PC (mm)                    | 71.88            | 17-53 mm ***                        |
| ALBÚMINA (mg/dL)             | 3.64 (0.74)      | 3.8-4.9 mg/dL ****                  |
| HEMOGLOBINA (mg/dL)          | 12.5 (1.48)      | 14- 16mg/dL ****                    |
| CTL (miles/mm <sup>3</sup> ) | 0.68 (0.47)      | 1.4 -3.4 miles/mm <sup>3</sup> **** |

\*Bourges H, Casanueva E. 2006. Recomendaciones Nutrimientales para la Población Mexicana. En: *Bases fisiológicas*. Ed. Mc Graw Hill, México, Tomo I

\*\*Instituto Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Encuesta Nacional de Nutrición. 1999. México 2000.

\*\*\*Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:27.

\*\*\*\* Datos obtenidos del laboratorio del INCan.

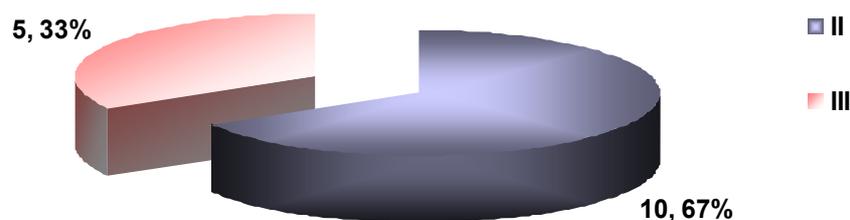
Continuando con la descripción del grupo, encontramos en el gráfico 1 y 2 la media en porcentaje para determinar el estadio en el que se encuentran las pacientes participantes y el tipo de tejido patológico que presentan.

Se encontró que el estadio II b es el más común entre las pacientes (67%), seguida del estadio III b (33%).

El CaCU más frecuente fue el carcinoma de células escamosas, de las cuales el 54% fue diferenciado no queratinizante, seguido del queratinizante con un 20%,

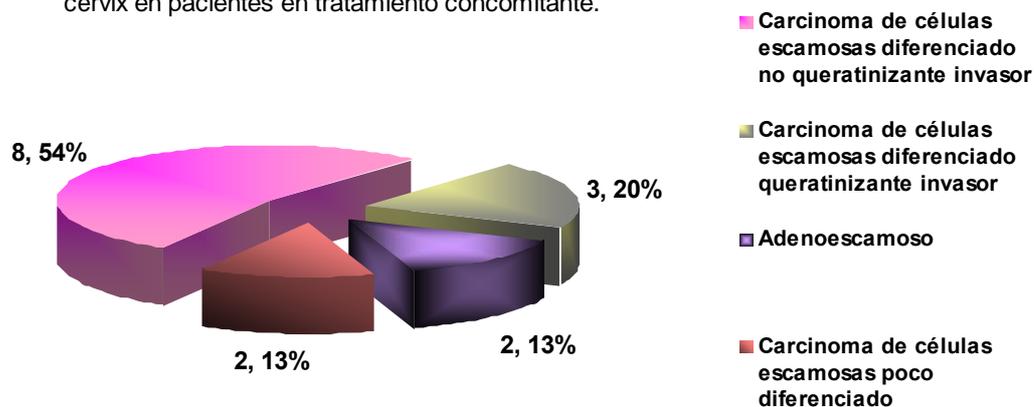
compartiendo el mismo porcentaje el carcinoma de células escamoso poco diferenciado y adenoescamoso (13%).

**GRÁFICO 1.** Porcentaje de los estadios que presentan las pacientes con CaCU en tratamiento concomitante.



FUENTE: Historias Clínicas. INCANET 2006

**GRÁFICO 2.** Porcentaje de la clasificación histológica de los tumores epiteliales del cérvix en pacientes en tratamiento concomitante.



FUENTE: Historias Clínicas. INCANET 2006

## VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA

Realizando un comparativo, en la tabla 2 se percibe que el IMC de las pacientes antes de iniciar el tratamiento concomitante presentan el 13% obesidad de II grado, disminuyendo considerablemente al concluir el tratamiento de quimioterapia al 7%, quedando eliminado este rango al inicio del tratamiento de braquiterapia, la obesidad de I grado se mantuvo constante durante el tratamiento (20%), el rango de sobre

peso presentó un 47% antes del tratamiento, disminuye el 1% ya concluidos los ciclos de quimioterapia y baja hasta llegar al 27% al inicio de la braquiterapia.

Las pacientes que presentaron un rango de bajo peso fueron del 7% al concluir el tratamiento de quimioterapia y el otro 7% en el rango de muy bajo peso al inicio del tratamiento de braquiterapia.

**TABLA 2.** Evaluación del estado nutricio a través del IMC

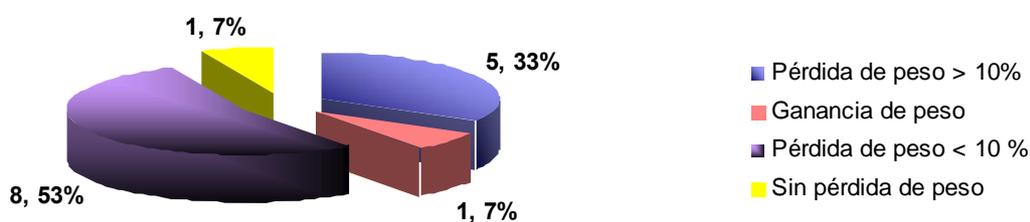
| IMC                              | Muy bajo peso (%) | Bajo peso (%) | Normal (%) | Sobre peso (%) | Obesidad I (%) | Obesidad II (%) |
|----------------------------------|-------------------|---------------|------------|----------------|----------------|-----------------|
| Habitual                         | -                 | -             | 20         | 47             | 20             | 13              |
| Concluido el tratamiento de QT   | -                 | 7             | 20         | 46             | 20             | 7               |
| Al inicio del tratamiento de BQT | 7                 | -             | 46         | 27             | 20             | -               |

Diferencia no significativa de  $P > .8$

FUENTE: Mediciones realizadas para el estudio, historia clínicas (INCANET) 2006

En el gráfico 3 se puede observar el porcentaje de la pérdida de peso de las pacientes en tratamiento concomitante desde el inicio de éste y antes de comenzar con BQT, reportando que el 33% de las pacientes tuvieron una pérdida mayor del 10%, el 53% menos del 10% y el 7% reportó una ganancia de peso o sin pérdida de peso.

**GRÁFICO 3.** Porcentaje de la pérdida de peso en pacientes con CaCU en tratamiento concomitante.

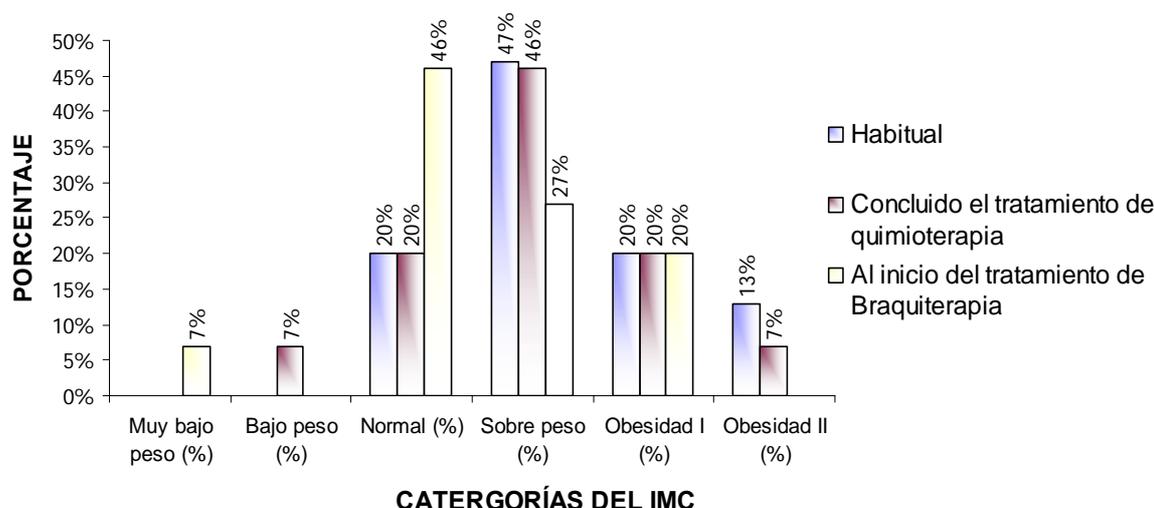


Diferencia no significativa de  $P > .77g$

FUENTE: Mediciones realizadas para el estudio, historias clínicas (INCANET) 2006

El gráfico 4 representa el cambio en el IMC antes y durante el tratamiento concomitante encontrando que las pacientes que presentaban Obesidad de II grado antes del tratamiento de quimioterapia llegaron pasar a la Obesidad de I grado, con sobrepeso o llegar a los rangos normales; aquellas que se encontraban en los rangos de sobrepeso se localizan en la normalidad antes de iniciar el tratamiento de BQT.

**GRÁFICO. 4** Porcentaje del IMC desde el inicio del tratamiento concomitante



FUENTE: mediciones realizadas para el estudio, historia clínicas (INCANET) 2006

La tabla 3 nos muestra que las pacientes, según el área muscular, se encuentran en un 47% en el P<sub>5</sub> y el 53% en el rango establecido de los percentiles.

**TABLA 3.** Porcentaje de las mujeres en tratamiento concomitante. Percentiles del área muscular de brazo (mm<sup>3</sup>) por edad.

| Edad (N=15) | PERCENTILES        |                     |                     |
|-------------|--------------------|---------------------|---------------------|
|             | P <sub>5</sub> (%) | P <sub>50</sub> (%) | P <sub>75</sub> (%) |
| 25-34       | -                  | 6.6                 | -                   |
| 35-44       | 20                 | 13.3                | -                   |
| 45-54       | 13.3               | 20                  | -                   |
| 55-64       | 13.3               | 13.3                | -                   |

FUENTE: mediciones realizadas para el estudio, historias clínicas (INCANET) 2006

La tabla 4 nos muestra que las pacientes presentan el porcentaje de masa grasa según lo establecido por la OMS, el 80% superan los rangos normales y sólo un 20% se encuentran dentro de la normalidad.

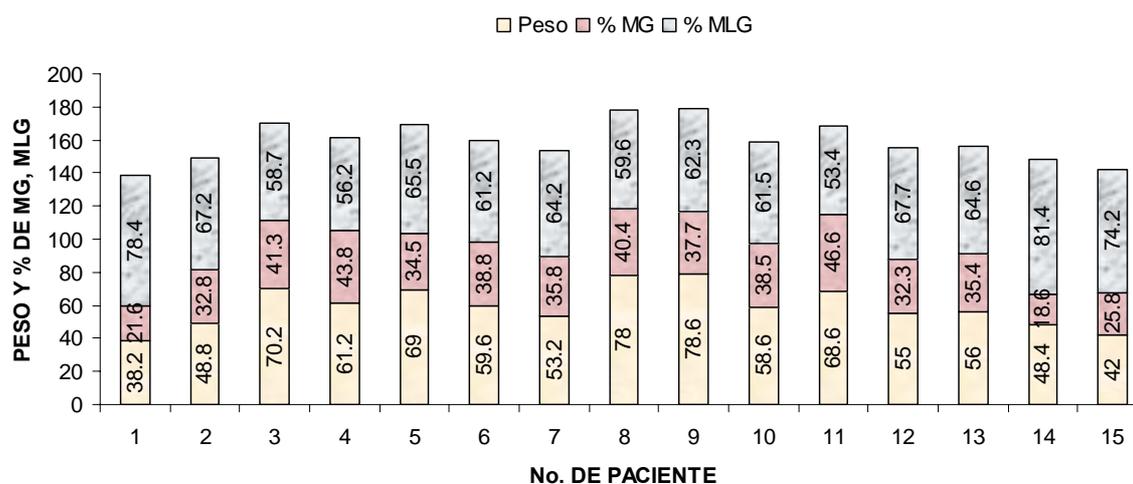
**TABLA 4.** Porcentaje de grasa en las mujeres en tratamiento concomitante.

| % de Grasa      | (%)       |
|-----------------|-----------|
| Normal (10-25%) | 20 (n=3)  |
| > 25.1 %        | 80 (n=80) |

FUENTE: mediciones realizadas para el estudio, historias clínicas (INCANET) 2006

El gráfico 5 muestra el porcentaje de masa grasa y masa libre de grasa de las pacientes antes de iniciar el tratamiento de braquiterapia, encontrando que las reservas de masa grasa (MG) son mayores que las de masa libre de grasa (MLG).

**GRÁFICO 5.** Proporción corporal de cada paciente.



FUENTE: Mediciones realizadas para el estudio, historias clínicas (INCANET) 2006.

Cabe resaltar que la información obtenida en las historias clínicas de las pacientes recolectó datos como los efectos secundarios presentes durante el tratamiento de QT, entre las complicaciones más frecuentes esta la náusea grado I (20 %) y II (66.67%), vómito grado I (26.67%) y II (46.67%), diarrea grado II (26.67%), astenia (53.33%), leucopenia grado I (26.67%) y constipación (13.33%), con menor frecuencia proctitis, disuria, cistitis, linfopenia, neucopenia y pielonefritis con un

6.67% cada una. El 13.3% de las pacientes (n=2) no tuvieron ninguna complicación durante la aplicación de la quimioterapia.

**TABLA 5.** Complicaciones durante el tratamiento de quimioterapia.

| COMPLICACIONES | No. |    |              | %     |       |              |
|----------------|-----|----|--------------|-------|-------|--------------|
|                | I   | II | Asintomático | I     | II    | Asintomático |
| Náusea         | 3   | 10 | 2            | 20.00 | 66.67 | 13.3         |
| Vómito         | 4   | 7  | 4            | 26.67 | 46.67 | 26.67        |
| Diarrea        | 0   | 4  | 11           | -     | 26.67 | 73.3         |
| Astenia        | 0   | 8  | 7            | -     | 53.33 | 46.6         |
| Leucopenia     | 4   | 0  | 11           | 26.67 | -     | 73.3         |
| Proctitis      | 1   | 0  | 14           | 6.67  | -     | 93.3         |
| Mucositis      | 1   | 0  | 14           | 6.67  | -     | 93.3         |
| Constipación   | 2   | 0  | 13           | 13.33 | -     | 86.6         |
| Colitis        | 1   | 0  | 14           | 6.67  | -     | 93.3         |
| Disuria        | 1   | 0  | 14           | 6.67  | -     | 93.3         |
| Cistitis       | 1   | 0  | 14           | 6.67  | -     | 93.3         |
| Neucopenia     | 1   | 0  | 14           | 6.67  | -     | 93.3         |
| Pielonefritis  | 1   | 0  | 14           | 6.67  | -     | 93.3         |
| Asintomática   | 0   | 0  | 2            | -     | -     | 13.3         |

FUENTE: Historias Clínicas. INCANET. 2006

En la Tabla 6 el 60% de las pacientes no reportó ninguna complicación y el resto presentó con el tratamiento de BQT, diarrea con un 13.3%, seguidas de hemorragia transvaginal, leucopenia, proctitis y dolor rectal con el 6.6%. Según la OMS esta toxicidad se reporta entre 2 a 3 grado de toxicidad.

**TABLA 6.** Complicaciones durante el tratamiento de BQT.

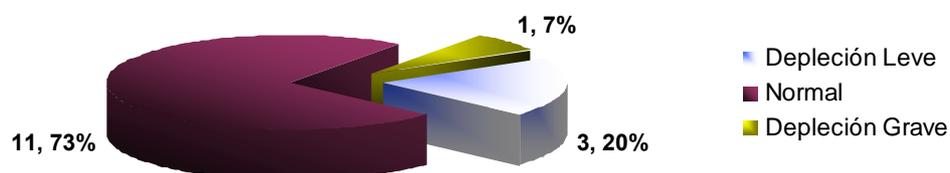
| COMPLICACIONES          | No.       | %            |
|-------------------------|-----------|--------------|
| Hemorragia transvaginal | 1         | 6.6          |
| Leucopenia              | 1         | 6.6          |
| Diarrea                 | 2         | 13.3         |
| Proctitis               | 1         | 6.6          |
| Dolor rectal            | 1         | 6.6          |
| Asintomático            | 9         | 60           |
|                         | <b>15</b> | <b>100 %</b> |

FUENTE: Historias Clínicas. INCANET. 2006

## PRUEBAS BIOQUÍMICAS E INMUNOLÓGICAS

El gráfico 6 representa en porcentajes el valor predictivo de presentar depleción antes de iniciar el tratamiento de BQT, encontrando que el 73% de las pacientes se encuentra entre los rangos normales (3.5-5 mg-dL), el 20% se encuentra en riesgo leve (3.4-2.8 mg-dL) y solo el 7% en depleción moderada (2.7-2.1 mg-dL). La media de la albúmina (3.64 mg /dL) en las pacientes antes del tratamiento de BQT se encuentra en los rangos normales.

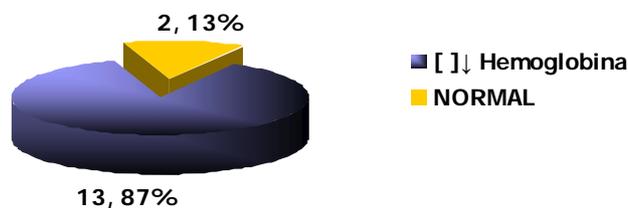
**GRÁFICO 6.** Porcentaje de las concentraciones de Albúmina en pacientes con tratamiento concomitante.



Diferencia significativa de  $P = .0003$   
FUENTE: Historias Clínicas. INCANET. 2006

El gráfico 7 se representa en porcentajes el valor predictivo que indica concentraciones bajas de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento de BQT, encontrando que el 87 % se encuentra con concentraciones por debajo del valor normal establecido (14 a 16 mg/dL), el 13% con valores normales. La media de la hemoglobina en las pacientes antes del tratamiento de BQT es de 12.05 mg/dL.

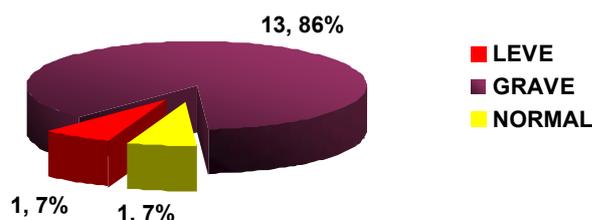
**GRÁFICO 7.** Porcentaje de las concentraciones de hemoglobina en pacientes antes del tratamiento de braquiterapia.



Diferencia no significativa de  $P = .4$   
FUENTE: Historias Clínicas. INCANET. 2006

El gráfico 8 representa en porcentajes el valor predictivo de sepsis antes de iniciar el tratamiento de BQT, encontrando que el 86% se encuentra en riesgo grave, el 7% con valores normales y otro 7% en depleción leve, la media de la CTL en las pacientes antes del tratamiento de BQT es de 0.68 miles/mm<sup>3</sup>.

**GRÁFICO 8.** Porcentaje de la CTL en pacientes con tratamiento de braquiterapia.

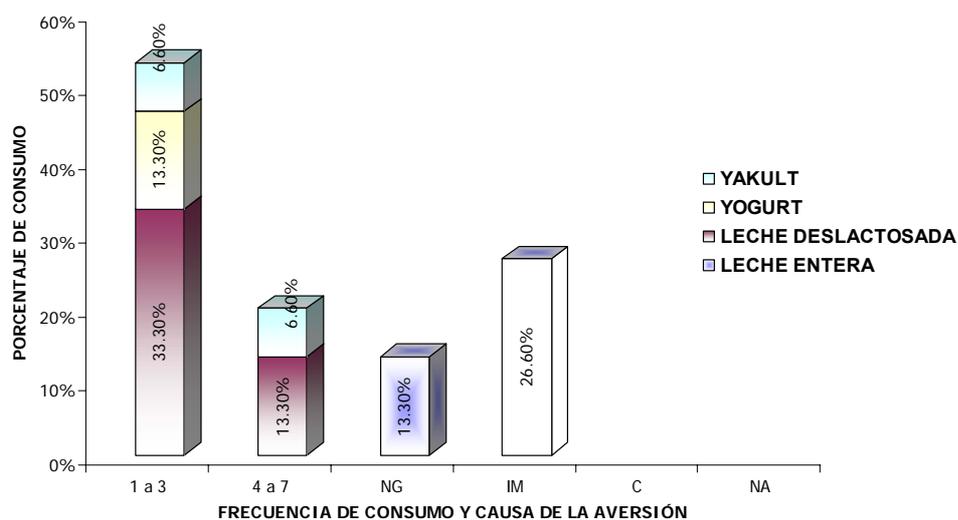


Diferencia significativa de P= .0001  
 FUENTE: Historias Clínicas. INCANET. 2006

## EVALUACIÓN DIETÉTICA

El gráfico 9 representa la frecuencia con la que las pacientes consumen lácteos: de 1 a 3 días el consumo de leche deslactosada fue del 33.3%, de yogurt del 13.3%, y yakult el 6.6%, de 4 a 7 días la leche deslactosada y yogurt fueron consumidos en un 13.3% respectivamente, y 6.6% de yakult. Se reportó que el 13.3% no consume la leche porque no es de su gusto (NG) y el 26.6% por indicación médica (IM).

**GRÁFICO 9.** Porcentaje del consumo de lácteos y causa de la aversión.



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 10 representa la frecuencia con la que las pacientes consumen los productos de origen animal (P.O.A) de 1 a 3 días el consumo de pollo fue del 80%, la carne de res del 66.6%, el pescado fue de 46.6%, huevo del 46.6%, quesos del 33.3%, y embutidos del 20%, y de 4 a 7 días el consumo disminuyo en variedad, 20% de pollo y el 6.6% de huevo.

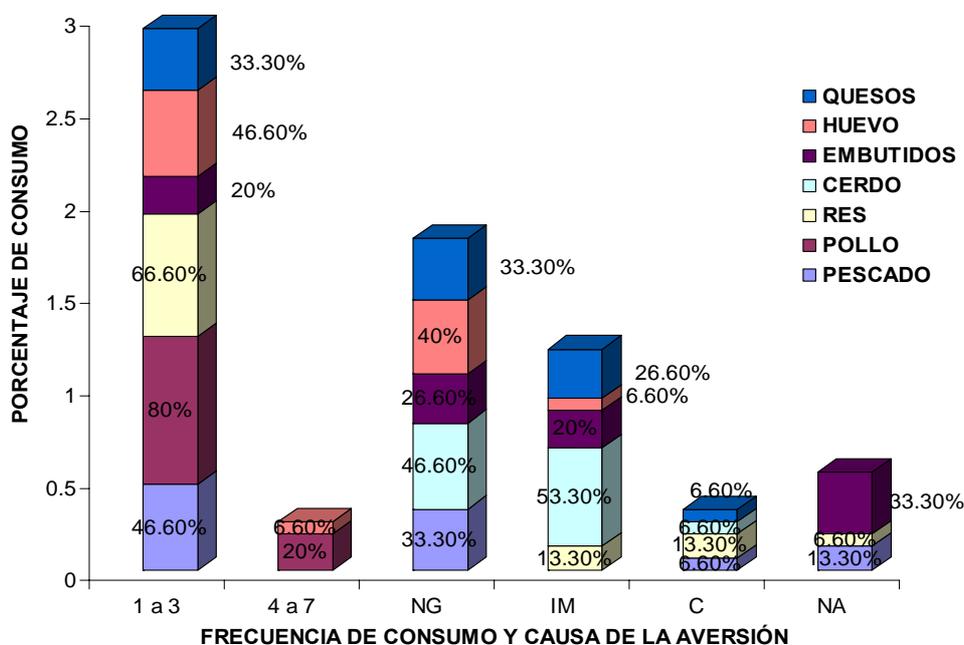
Se reporto que no consumen la carne de cerdo en un 46.6%, el pescado en un 33.3%, el 40% de huevo, 33.3% de quesos el 26.6%, y el 20% de embutidos porque no es de su gusto (NG).

Por IM se reporta que la carne de cerdo por el 53.30%, el 20% de embutidos, de res no se consume en un 13.30%, el 26.6% de queso. y el 6.6% de huevo.

Las pacientes que no consumen los siguientes alimentos, lo hacen por comentarios (C) que emiten conocidos o familiares; el pescado no es consumido por el 6.6%, la carne de res por el 13.30% la carne de cerdo y quesos por el 6.60% cada uno.

El bajo consumo de estos alimentos es debido a que no tienen acceso a ellos (NA); encontrando a los embutidos en un 33.3%, el pescado en un 13.30% y la carne de res 6.60%.

**GRÁFICO 10.** Porcentaje del consumo de productos de origen animal y causa de la aversión

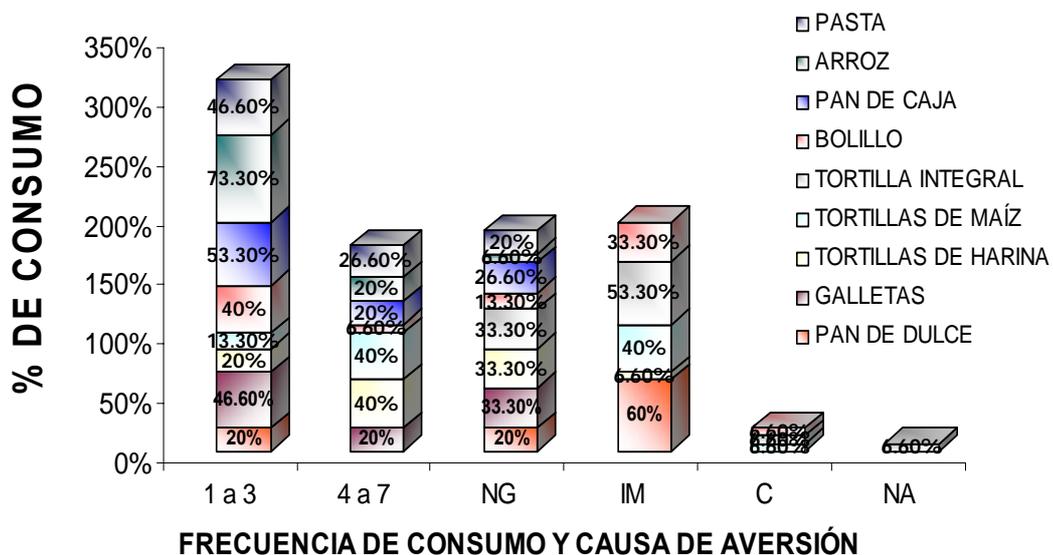


FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 11 representa la frecuencia con la que las pacientes consumen los cereales; de 1 a 3 días el 73.3 % de arroz, 53.3 % de pan de caja (pan tostado), el 46.60% de galletas, 46.6 % de pastas, 40% de bolillo el 20% consumen pan de dulce, el 20% tortillas de harina y 13.30 % tortillas de maíz; de 4 a 7 días el consumo disminuyó en variedad, 40 % de tortillas de harina y maíz, el 26.6 % de pastas, 20% de galletas, 20% de pan de caja (pan tostado), 20% de arroz y 6.6% de bolillo.

La causa de aversión de los cereales se reporta de la siguiente manera: 33.3% de galletas, tortillas de harina y tortillas integrales cada uno, 26% de pan de caja, el 20% de pan de dulce 13.3 % de bolillo, 20% de pastas y 6.6% de arroz, porque no es de su gusto (NG). Por IM se reporta que el pan de dulce no se consume en un 60%, el 53.3% de tortillas integrales, el 40% de tortillas de maíz, el 33.30% de bolillo y el 6.6% de tortillas de harina. Las pacientes que no consumen los siguientes alimentos lo hacen por comentarios (C) que emiten conocidos o familiares, mostrando que las tortillas de maíz, integrales y bolillo no es consumido por el 6.6%, cada uno. El bajo consumo de este cereal es debido a que no tienen acceso a él (NA); encontrando las tortillas integrales en un 6.60%,

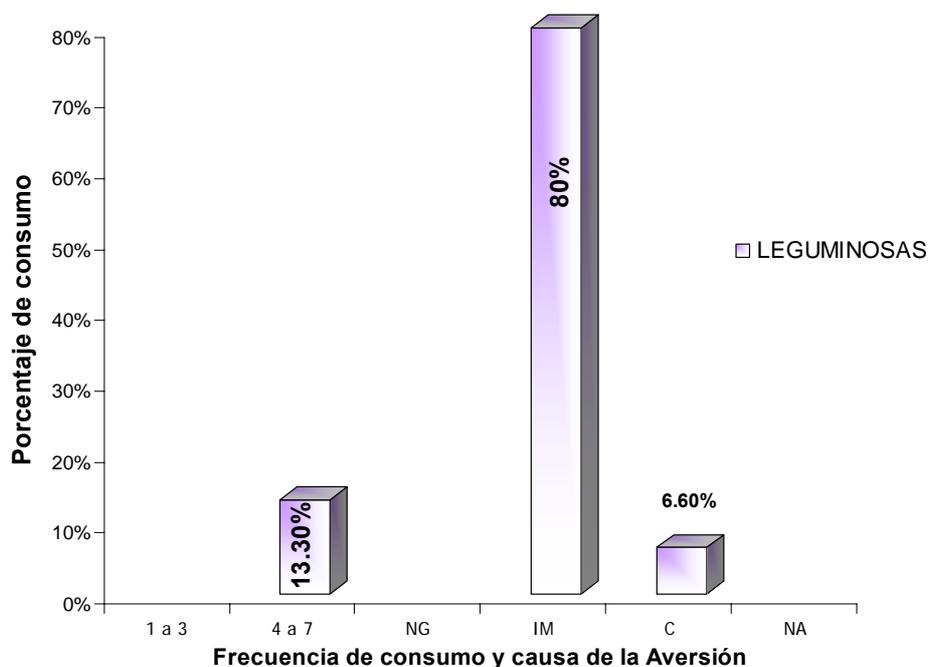
**GRÁFICO 11.** Porcentaje del consumo de cereales y causa de la aversión



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 12 representa la frecuencia con la que las pacientes consumen sólo de 4 a 7 días las leguminosas, siendo éste del 13.3% y la causa de aversión de las leguminosas del 80% es por IM, sólo el 6.6% que no consumen las leguminosas, lo hacen por comentarios de conocidos o familiares (C).

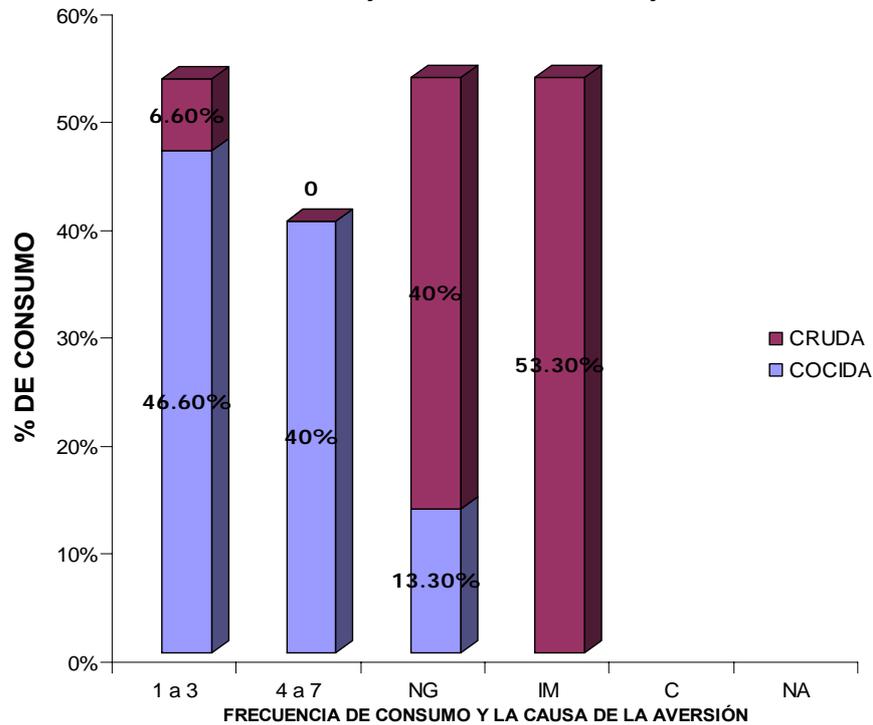
**GRÁFICO 12.** Porcentaje de consumo de leguminosas y la causa de la aversión



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 13 representa la frecuencia con la que las pacientes consumen las verduras y su forma de hacerlo; de 1 a 3 días el consumo de las verduras cocidas se encuentra en el 46.6% y de crudas el 6.6%; de 4 a 7 días el consumo es del 40% de verduras cocidas. La causa de aversión de las verduras es del 40%, el 13.3% por que no le gusta (NG) de forma cocida, el 53.3% no consume verduras crudas por indicación médica (IM).

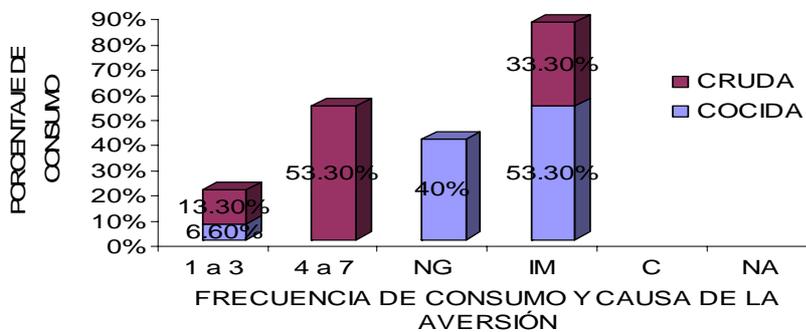
**GRÁFICO 13.** Porcentaje de consumo de verduras y la causa de la aversión



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 14 representa la frecuencia con la que las pacientes consumen las frutas y su forma de hacerlo; de 1 a 3 días el consumo de las frutas cocidas se encuentra en el 6.6%, y de crudas el 13.3%; de 4 a 7 días el consumo es del 53.3% de frutas crudas. El 53.3%, no consume frutas cocidas y 33.3% de frutas crudas por IM. La causa de aversión de las frutas es del 40% por NG de forma cocida.

**GRÁFICO 14.** Porcentaje del consumo de frutas y la causa de la aversión



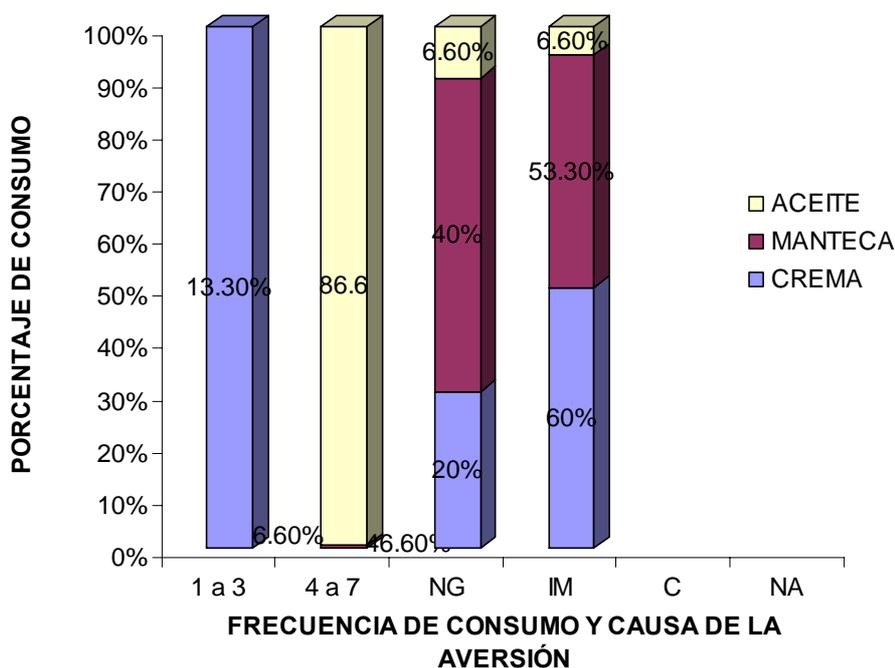
FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 15 representa la frecuencia con la que las pacientes consumen aceite y grasa; con mayor frecuencia de 1 a 3 días el 13.30% consume crema, de 4 a 7 días, el 86% aceite para la preparación de sus alimentos.

La causa de aversión del aceite y grasas es del 20% respecto a la crema, el 40% de manteca y el 6.6% de aceite, es por NG.

Por IM no se consume crema (60%), manteca (53.3%) y aceite (6.6%).

**GRÁFICO 15.** Porcentaje del consumo de aceite, grasas y la causa de aversión

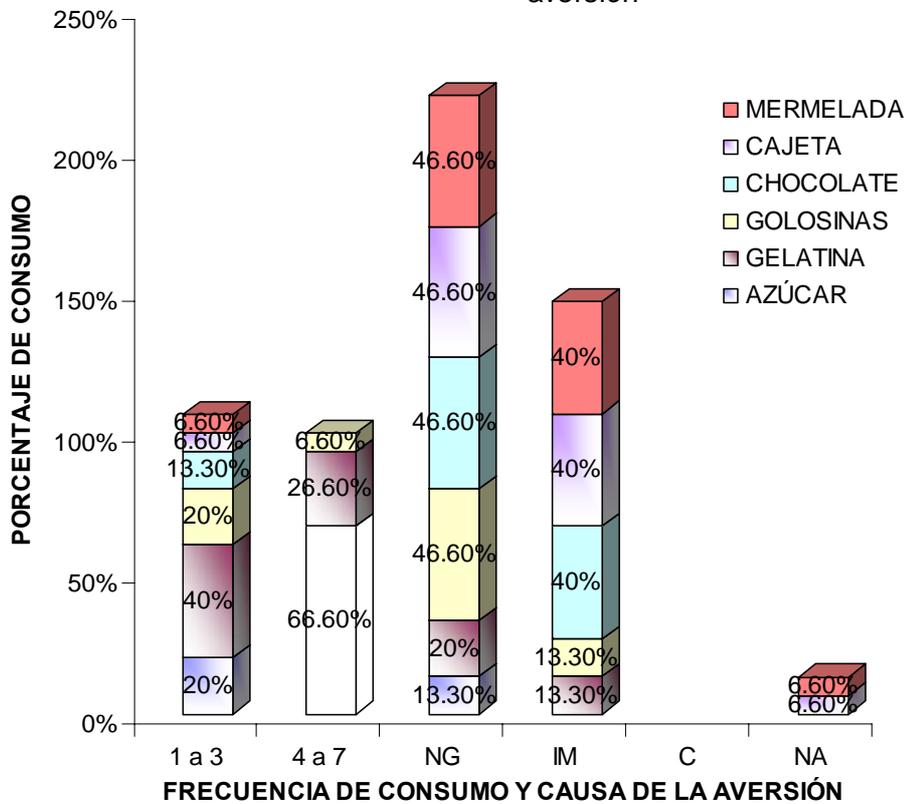


FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 16 indica el consumo de azúcares que tienen las pacientes; de 1 a 3 días el 20% consume azúcar, el 40% gelatina, el 20% golosinas, el 13.30% chocolates, el 6.6% cajeta y mermelada, respectivamente; de 4 a 7 días el consumo del azúcar es de 66.6%, 26.6% de gelatina, disminuye el consumo de golosinas al 6.6%.

La causa de aversión por la cual no consumen este tipo de azúcares respecto al azúcar es de 13.3%, 20% para la gelatina, 46.6% de golosinas, chocolate, cajeta y mermelada cada uno de ellos. Por IM el 13.30% no consume gelatina ni golosinas, y el 40% de cada uno de chocolate, cajeta y mermelada. El 6.6% de las pacientes por NA.

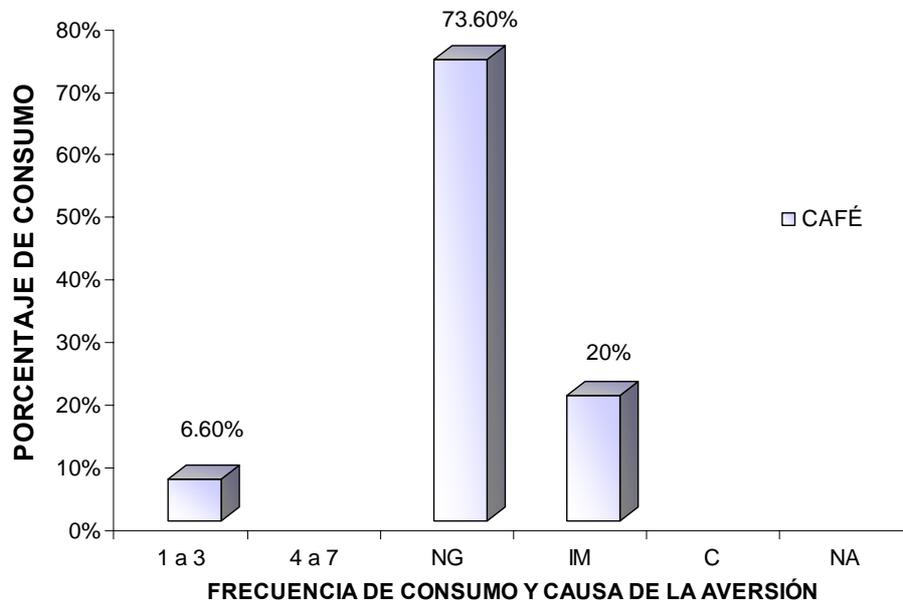
**GRÁFICO 16.** Porcentaje del consumo de azúcares y la causa de la aversión



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 17 indica el consumo de café de 1 a 3 días, siendo su porcentaje del 6.6 %, se reporto que el 73.6% no lo consume por NG y el 20% por IM.

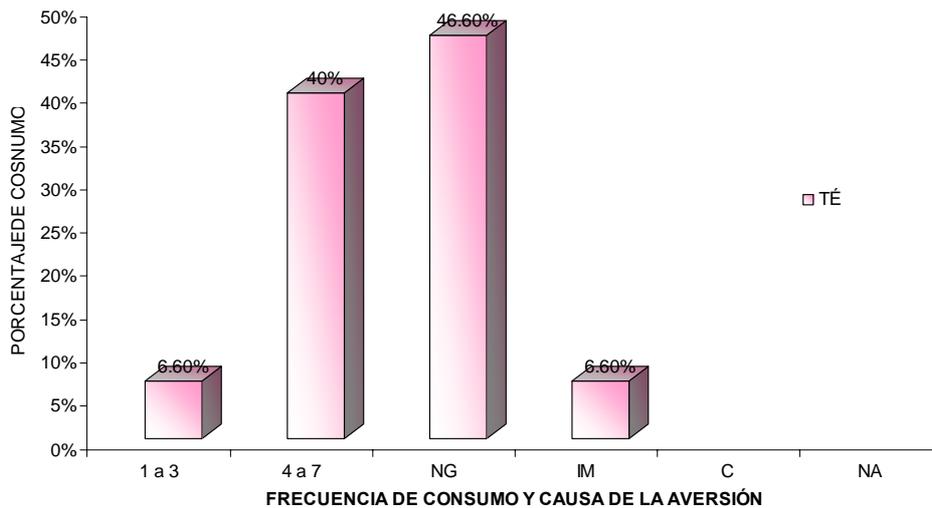
**GRÁFICO 17.** Porcentaje de consumo de café y causa de la aversión.



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

El gráfico 18 reporta el consumo de té de 1 a 3 días, siendo su porcentaje del 6.6%, 40% de 4 a 7 días, se reportó que el 46.6% no lo consume por NG y el 6.6% por IM.

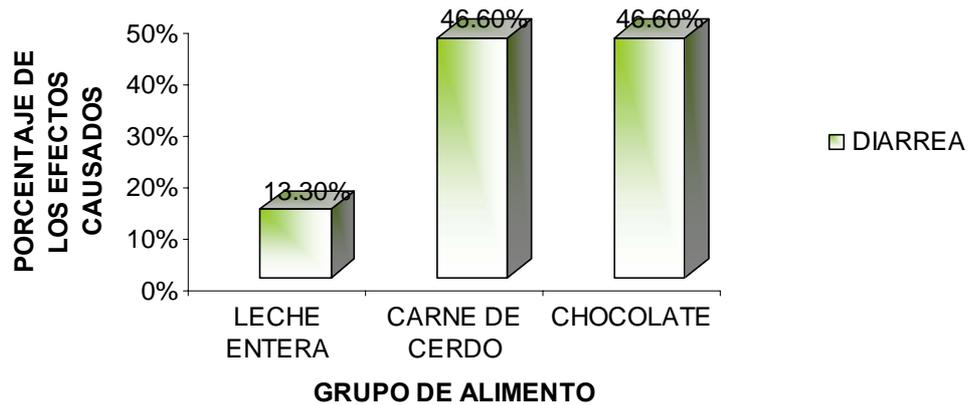
**GRÁFICO 18.** Porcentaje del consumo de té y la causa de la aversión.



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

En el gráfico 19 muestra que la diarrea, es la causa frecuente por la cual se ve afectado el consumo de la carne de cerdo (46.6%) el chocolate (46.6%) y los lácteos (13.3%).

**GRÁFICO 19. PORCENTAJE DE LOS EFECTOS CAUSADOS POR EL CONSUMO DE LOS GRUPOS DE ALIMENTOS**



FUENTE: Cuestionario utilizado para el estudio. 2006

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El promedio de edad (48.2 años) de las pacientes y el carcinoma epidermoide escamoso son las más frecuentes coincidiendo estos resultado con el RHN<sup>97</sup>, cabe resaltar que de la misma manera concuerdan con el promedio reportado por el INEGI sobre la zona de mayor incidencia, encontrándose esta en el centro y sur de nuestro país.

Se encontró un porcentaje elevado con sobrepeso (47%) donde la media, según las recomendaciones nutrimentales para la población mexicana se encuentra en 59.02 Kg. coincidiendo el IMC que se encuentran en los rangos de sobrepeso (25.97 Kg/m<sup>2</sup>), no hay estudios que confirmen una relación entre el sobrepeso u obesidad con el CaCU, sin embargo la frecuencia de ellos en este tipo de pacientes es muy común. Las reservas de grasa medidas por los pliegues cutáneos arrojaron un elevado almacenamiento de grasa subcutánea, esto tiene correlación con los resultados obtenidos a partir del IMC.

En este estudio se encontró que estadísticamente no fue significativo el IMC de las pacientes tomado antes de ingresar al tratamiento de BQT, porque el 46% estaba en su IMC normal. Cabe resaltar que se obtuvieron datos sobre su peso habitual y su peso al concluir el tratamiento con QT, donde los datos demuestran que el 47% de las pacientes presentaban sobrepeso (46%), obesidad de I grado (20%) y obesidad de II grado (13%), cuando se concluyó el tratamiento de QT, las pacientes de obesidad de II grado (6%) pertenecieron al grupo de obesidad de II grado (7%) y las de obesidad de I grado (20%) a sobrepeso (46%) y el 7% de peso normal a bajo peso.

A manera de resumen, las pacientes reportaron un 53% con pérdida menor del 10%, el 33% con una pérdida mayor 10% y solo el 7% con ganancia o sin pérdida de peso. Esta pérdida de peso, aunque no fue significativa ( $p > .77$ ), demuestra que la baja del 5% al 10% en un mes a seis meses es considerada como signo de desnutrición, aunque los porcentajes de grasa establecidos por la OMS superaron los rangos normales (80%), los parámetros bioquímicos fueron significativos ( $p = .0003$ ), a pesar de que el 73% se encuentra en valores normales, sólo el 20% con riesgo leve y el

7% con riesgo moderado; por otra parte, la hemoglobina presentó concentraciones bajas en el 87% de la población en estudio, posible causa de las hemorragias transvaginales presentes antes del diagnóstico y durante el tratamiento. La CTL se consideró como un valor predictivo de sepsis antes de pasar al tratamiento de BQT, en el cual se encontró un 86% con riesgo grave, el 7% con valores dentro del rango normal y 7% con depleción leve. Estos valores bioquímicos y antropométricos pueden estar relacionados con los efectos secundarios presentados en los tratamientos de QT y BQT. Se reportó mediante las historias clínicas las complicaciones durante el tratamiento de QT donde las más frecuentes reportadas fueron las náuseas de II grado (66.67%), el vómito de II grado (26.6%), leucopenia (26.67%) y constipación (13.33%), estos resultados son semejantes al estudio realizado por la Universidad Nacional de Colombia (2004).

La frecuencia de consumo de alimentos en las pacientes con CaCU se describen en pocos estudios y la mayoría de ellos se refieren a las modificaciones dietéticas después del diagnóstico, pero no durante la transición de un tratamiento a otro. En esta investigación se encontró que el consumo de lácteos (leche entera 13.3%), carnes rojas (carne de cerdo 46.6%), azúcares (chocolate 46.6%), grasa y derivados del cereal están disminuidos por la presencia de diarrea.

A diferencia de otros reportes, este estudio no mostró un incremento de verduras y frutas, por el contrario, las pacientes manifestaban el haberlas disminuido por la presentación de consumo indicada por los médicos (sólo frutas y verduras cocidas), cabe resaltar que las indicaciones nutricionales antes del tratamiento concomitante las da el médico y no el nutriólogo.

Las modificaciones del consumo se presentan, en la mayoría de los casos, después de conocido el diagnóstico de CaCU, con el objeto de mejorar el estado de salud y obtener una mejor respuesta al tratamiento. Para lograr este objetivo, las pacientes realizan cambios bruscos en la ingesta de los alimentos que ellas creen que pueden ser protectores o nocivos; estos cambios abruptos no facilitan la adaptación y por lo tanto, es posible que regresen al consumo habitual. Por ello, una de las recomendaciones a realizar es la modificación paulatina debido a los tratamientos para no causar cambios significativos en los estilos de vida y hábitos dietéticos.

Respecto al desarrollo de aversiones, la mayoría de las pacientes rechazaron los grupos de las carnes rojas, lácteos y leguminosos. Es posible que los alimentos rechazados hayan sido consumidos antes de los tratamientos, sin embargo la falta de asesorías nutricionales al momento del diagnóstico por profesionales de nutrición no permiten que la dieta cumpla con las características de ella (variada, equilibrada, adecuada, inocua y suficiente), ya que parte del rechazo es debido a comentarios emitidos por familiares o conocidos y con ello se sub o sobre estima el consumo de energía, hidratos de carbono, grasas, proteínas, vitaminas y minerales.

Es importante destacar que este estudio cumplió con el propósito de evaluar el estado nutricional de las pacientes de CaCU con tratamiento concomitante, el cual demostró que el monitoreo y una asesoría individual a la paciente y sus familiares de forma nutricional al inicio, durante y después de los tratamientos, permitirán mejorar la calidad de vida, recordando que no todas responden de igual forma a los tratamientos y consumo de alimentos.

## **9. RECOMENDACIONES**

- 1) La historia natural del CaCU lo delinea como una enfermedad en la que un programa de detección debe tener éxito, ya que las lesiones precursoras son de larga evolución, hay métodos eficientes y baratos para su detección, diagnóstico y tratamiento.
- 2) Este cáncer, enfermedad de la pobreza, es un problema también de equidad regional, no sólo en cuanto a la deficiencia de desarrollo económico y social, sino a la infraestructura física y de recursos humanos que otorgan los servicios de atención primaria. Por tal razón, los programas deben dirigirse a las regiones geográficas rurales y urbanas marginadas; en medida que sean eficientes estas acciones podrán disminuir en gran medida el impacto social y económico que representa la enfermedad que se asocia con la pobreza.
- 3) El diagnóstico del estado nutricional debe establecerse mediante una evaluación completa de los componentes corporales (peso y pliegues cutáneos, concentraciones bajas de la albúmina, hemoglobina, CTL) y la ingesta de alimentos al momento del diagnóstico.

- 4) Las indicaciones nutricionales deberán darse de forma individual para no crear confusión entre las pacientes.
- 5) La intervención nutricional temprana y apropiada puede mejorar la capacidad de la paciente bajo tratamiento oncológico definitivo, que incluye intervención quirúrgica, radiación o quimioterapia.
- 6) Indicaciones para establecer una dieta:
  - Lácteos: leche deslactosada o de soya, yogurt, queso fresco.
  - P.O.A.: res, pollo, pavo, pescado, mariscos, carne de cerdo magra, huevo.
  - Cereales: avena, arroz, pasta.
  - Verduras: cocidas o crudas a tolerancia.
  - Frutas: todas a tolerancia de la paciente.
  - Grasas: aguacate, oleaginosas, aceite, mantequilla, margarina.
  - Azúcar: gelatina, nieve, ate, mermelada, azúcar a tolerancia.
  - Leguminosas: a tolerancia.
  - Recomendaciones generales: fracción de las dietas, mantener horarios establecidos, aumento en el consumo de líquidos.

---

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> Alan H. Et. Al. 2003 Capítulo 1: Anatomía del aparato reproductor femenino. En Diagnóstico y tratamiento gineco obstétrico. 8ª ed. Editorial Manual Moderno. México Pág. 7-60.
- <sup>2</sup> Quiroz. F. 2000. Capítulo 9: Aparato genital de la mujer. En: Anatomía Humana. 37ª ed. Editorial Porrúa. Tomo III. México. Pág. 307-341.
- <sup>3</sup> Comarck D. Et. Al. 1999. Histología de HAM. 9ª ed, Oxford University Press, Pág. 761-796.
- <sup>4</sup> Tortora G. 2002. Principios de Anatomía y Fisiología. 9ª ed. Oxford University Press, Pág. 999-1010
- <sup>5</sup> Ruis JA. 2006. Atlas breve de colposcopia. Cáncer cérvico-uterino, diagnóstico, prevención y control.
- <sup>6</sup> Coppleson M, 1976. Pixley E. Ried Colposcopy. A scientific and practical approach to the cervix in health and disease. Springfield: Thomas.
- <sup>7</sup> Cairns J. 1975. Mutation selection and the natural history of cancer. Nature; 55:197-200.
- <sup>8</sup> Felix JC. 2003. The science behind the effectiveness of in vivo screening. Am J Obstet Gynecol. 188:S 13-20.
- <sup>9</sup> Babkowski RL. Et al. 1996. Effects of endocervical canal topography, tubal metaplasia and high canal sampling on the cytologic presentation of non neoplastic endocervical cell. Am J Clin Path. 105: 403-410.
- <sup>10</sup> Mc Carthy JB. 1984. Laminin and fibronectin promote the direct migration of B 16 mouse melanoma cell in Vitro. J Cell Biol. 98: 1874-1880.
- <sup>11</sup> Parkin DM. Et al. 2001. Cancer burden in the year 2000. the global Picture. Eur J Cancer; 37: s-4:s-66.
- <sup>12</sup> Globocan
- <sup>13</sup> Restrepo SC. 1993. Cancer epidemiology and control in women in Latin America and the Caribbean. PAHO Scientific Publication: 90-103.
- <sup>14</sup> Robles SC. Et al. 2002. Trends in cervical cancer mortality in the Americas. Bull Pan Am Health Organ; 30:290-301
- <sup>15</sup> Jimenez M. Et al. 1999. Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, México? Int J Cancer; 82:804-809.
- <sup>16</sup> Población proyectada por CONAPO a partir del XI Censo General de Población y Vivienda 1990. estadísticas Vitales, registros de Mortalidad, INEGI/SSA 1990-2000.
- <sup>17</sup> FUENTES INEGI: ESTADÍSTICAS VITALES 1997-2006
- <sup>18</sup> Burghardt E. Et al. 1983. Site and origin of squamous cervical cancer. A histomorphologic study. Obstet Gynecol. 62:117-127.
- <sup>19</sup> Richard RM. 1968. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol; 10:748-784.

- 
- <sup>20</sup> Nacional Cancer Institute Workshop Report. The 1988 Bethesda System for reporting cervical vaginal cytologic diagnosis. JAMA 1989;262:931.
- <sup>21</sup> Buckley CH. et al. 1992. Pathology of clinical invasive carcinoma of the cervix. En : Coppleson M. Monaghan JM. Et al. Gynecologic Oncology 2nd. Ed. Edinburgh: Churchill Livingtone.
- <sup>22</sup> Wylczynski SP. Et al. 1988. Adenocarcinoma of the cervix associated with human papillomavirus. Cancer;2:69-72
- <sup>23</sup> Secretaría de Salud. Compendio de información epidemiológica de cáncer, 1982-1988. México; Dirección General de Epidemiología.
- <sup>24</sup> Escandón RC. Et al. 1992. Epidemiología del cáncer cérvico-uterino en el IMSS. Sal. Púb. Méx.;34:607-614.
- <sup>25</sup> Internacional federation of Gynecology and obstetrics. Staging announcement: FIGO staging of gynecologic cancers: cervical and vulva. Int J Gynecol Cancer 1995; 5:319.
- <sup>26</sup> Franco EL. 2001. Cervical cancer: Epidemiology, prevention, and the role of the human *papillomavirus* infection. Can Med Assn J.164:1017-1025.
- <sup>27</sup> Sloggett A. et al. 1994. Higher mortality in deprived areas: community or personal disadvantage? BMJ.; 309: 1470-1474.
- <sup>28</sup> Soe MN. 1992. Screening for cervical cancer in developing countries. BMJ;304:534-535.
- <sup>29</sup> Parkin M. 2002. Estimates of the worldwide incidents of 25 major cancers in 1990.;94(5):334-357.
- <sup>30</sup> Drain P. 2002. Determinants of cervical cancer rates in developing countries. Int J cancer;100:199-205.
- <sup>31</sup> Muñoz N. Et al. 2002. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 359: 1093-1101.
- <sup>32</sup> Bosh X. Et al. 1994. Important of human papillomavirus endemicity in the incidente of cervical cancer: An extension of the hypothesis on sexual behavior. Cancer Epidemiologic Biomarkers Prev. 3:375-379
- <sup>33</sup> Lazcano E. 2001. High Prevalence of Human Papillomavirus infection in Mexican males. Comparative Study of Penile-Urethral Swabs and Urine Samples. Sexually Transmitted Diseases.;28 (5): 277-280.
- <sup>34</sup> Berumen J. Et al. 2001. Asian American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst; 93: 1325-1330
- <sup>35</sup> Muñoz N. Et al. 2006. Co-factors in HPV carcinogenesis: the role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monograph.
- <sup>36</sup> Atalah, E. Et al 2001. Diets, smoking and reproductive history as risk factors for cervical cancer. rev. Med. Chil v. 129 no. 6.

- 
- <sup>37</sup> Bosch FX. Et al. 2002. The causal relation between human papillomavirus and cervical. J Clin Pathol; 55:244-265.
- <sup>38</sup> Muñoz N. Et al 2003. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med; 348: 518-527
- <sup>39</sup> Broker TR. 1987. Structure and genetic expression of papillomaviruses. Obstet Gynecol North Am; 14:329-348.
- <sup>40</sup> Yee C. Et al. 1985. Presence and expresión of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. Am J Pathol;119:361-366.
- <sup>41</sup> Stoler MH. 2000. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. Int Gynecol Pathol.; 19:16-28.
- <sup>42</sup> Feichter G. et al. 2002. Task force report on HPV-related changes of the lower females genital tract. Acta Cytol;46:630-632
- <sup>43</sup>. Grado C. Et al. 1997 Virología Médica. Editorial Mediterráneo. Centro de Extensión Biomédica. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, serie científica 9-43.
- <sup>44</sup> Eddy DM. 1990. Screening for cervical. Ann Int Med; 113:214-226
- <sup>45</sup> American Collage of Obstetricians and Gynecologists. 2002. Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology.
- <sup>46</sup> Goldie SJ. Et al. 2002. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low resource setting; clinical benefits and cost-effectives. JAMA; 285:3107-3115.
- <sup>47</sup> Gómez J. Et al 2001. Costos y calidad de la prueba de detección oportuna del cáncer cérvico-uterino en la clínica publica y en una organización gubernamental. Salud publica de México, 43; 4: 279
- <sup>48</sup> NOM-014-SSA2-1994. Para la prevención, detección, diagnostico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico-uterino.
- <sup>49</sup> Frías M.M. 1999. Cáncer Cérvico Uterino en el Instituto Nacional de Cancerología: Indicador epidemiológico. Rev Inst. Nal Cancerología ; 45(1):47-57.
- <sup>50</sup> Luther W.B., et al.; 1998. Principles and Practice of Radiation Oncology. Thrid Edition Lippincott-Raven, 783 págs.
- <sup>51</sup> Aguilar J.L., et al.; 2004. Manual Oncológico. Procedimientos medicoquirúrgicos: Quimioterapia. Mc Graw Hill. México. Pág. 59.
- <sup>52</sup> Conte PF. Et al. 1996. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. J Clin Oncol 14:351-356.
- <sup>53</sup> Connelly E. Et al. 1996. Paclitaxel delivered as a 3-hr infusión with cisplatin in patients with gynecologic cancers: unexpected incidente of neurotoxicity. GYnecol Oncol.;62: 166-168.

- 
- <sup>54</sup> Goodman G. 1996. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 9 ed. Vol.II Mc Graw Hill Interamericana. México.1348-1350.
- <sup>55</sup> Logsdon MD. 1999. FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: an análisis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.;43:763-775.
- <sup>56</sup> Morris M. Et al. 1999. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med;340:1137-1143.
- <sup>57</sup> Berek , J. Et al. 2006. Ginecología oncológica práctica. 4 ed. Mc Graw Hill. México Pag 119-162.
- <sup>58</sup> Withers HR. Et al. 1974. The kinetics of recovery in irradiated colonic mucosa of the mouse. Cancer. 34 :s896-903.
- <sup>59</sup> Hopewell J. Et al. 1998. Proposition: long-term changes in irradiated tissues are due principally to vascular damage in the tissues. Med Phys.:25: 2265-2268.
- <sup>60</sup> Thames HD. Et al. 1982. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys;8;219-226.
- <sup>61</sup> Rose PG. Et al. 1999. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl Med. 340:1154-1161
- <sup>62</sup> Eifel PJ. 2002. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. J Clin Oncol: 20:3651-3657
- <sup>63</sup> Robles J. 1995. Apoyo nutricional en cáncer; panorama general de nutrición y cáncer. 1er, ed. Mc Graw Hill interamericana. México. Pág. 1-15.
- <sup>64</sup> Gallagher CR. Et al. 1996. Malnutrition and clinical outcomes: the case for medical nutrition therapy. J am Diet Assoc; 96:361-366.
- <sup>65</sup> Santoso JT. 2000. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in woman with gynecology cancer. Obstet Gynecol;95:844-846.
- <sup>66</sup> Gough DB. 1996. Cáncer cachexia: pathophysiological mechanisms. Eur J Surg Oncol.; 22:1992-196.
- <sup>67</sup> Basaluzzo, JM, Et al.; 1990. Masa muscular y estructura corporal. Su valor como reserva Proteica. Prensa Med. Argentina; 77:16-19.
- <sup>68</sup> Otter FD. 1996. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition;12:s15-19.
- <sup>69</sup> Morrison K. 1999. Laboratorio y pruebas de diagnóstico. Manual moderno. México 42-49.
- <sup>70</sup> Idem; 84-85.
- <sup>71</sup> Idem;101-107.
- <sup>72</sup> Casanueva, E. 2001; Evaluación del Estado Nutricio. Nutriología Médica. Panamericana. México; 597-627.

- 
- <sup>73</sup> Frías M. M. 1999; Cáncer Cérvico-uterino en el Instituto Nacional de Cancerología. Indicador epidemiológico. Rev. Int Nal Cancerol; 45 (4):251-252.
- <sup>74</sup> Ferlay, B.F., et al.; 2001; Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide, No. 5, Lyon.
- <sup>75</sup> Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.  
Dirección: [http:// www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm](http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm)  
Actualización: 18/04/07 Acceso: 18/05/08
- <sup>76</sup> Organización Panamericana de la Salud, 2001: Elementos Básicos para el análisis de la situación en la salud. Boletín Epidemiológico OPS; 22 (4): 1-5
- <sup>77</sup> Lazcano PE Et al.; 1993 Factores de riesgo reproductivo y cáncer Cérvico-uterino en la Ciudad de México. Salud Pública Méx.; 35:65-73.
- <sup>78</sup> Ramírez, AL. Trejo, BC. Et al.; 1998. Determinación de la respuesta inmune humoral contra proteínas tempranas de HPV 16 (E4 y E7) en suero de pacientes con lesiones de cervix. Rev. Biomed; 9:(2);126-144.
- <sup>79</sup> Velásquez, TA. Gariglio VP. 2002. Posible papel del Factor de Transcripción AP1 en la regulación tejido específica del Papilomavirus Humano. Rev. Invest Clin, mayo-junio, 54:(3);34-76.
- <sup>80</sup> Bermúdez VH. Madrid, VM. 2005. Terapia genética con citocinas contra Cáncer Cérvico Uterino. Salud Pública de México. Noviembre-diciembre 47: (6); 458-468.
- <sup>81</sup> Van Der Plaats J. 1972. Técnica de la Radiología Médica. 2ed. Española. 685 pág.
- <sup>82</sup> Cabrera, M., Yera, D. 2000. Complicaciones de la braquiterapia en pacientes con Cáncer Cérvico-Uterino Rev. Cubana Enfermer; 16 (3) 167-70.
- <sup>83</sup> San Martín T., Suárez R. P., et al.; 2003. Cáncer cervico-uterino en estadio Ib2: tratamiento con Radio quimioterapia concomitante y Cirugía. Rev. Chil. Obstet. Ginecol., 68:(6):447-457.
- <sup>84</sup> Vázquez G.E. 2003. Estudio aleatorio Fase II de Quimioterapia y Radioterapia preoperatoria comparando cisplatino vs. Cisplatino/gemcitabina en el diagnóstico de Cáncer Cérvico Uterino etapas clínicas IB-IIB. INCAN.
- <sup>85</sup> Hinojosa L.M., Dueñas, G. A. 2000. Papel de la Quimioterapia en el tratamiento del carcinoma cervico-uterino. Revista INCAN, enero-febrero 46;(1):47-57.
- <sup>86</sup> Rose PG, Bundy BN, Et al.: 1999. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340 (15): 53-1144.
- <sup>87</sup> Pearcey R, Brundage M, Et al.: 2002 Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J Clin Oncol; 20 (4): 3-891.
- <sup>88</sup> Casanueva, E. 2001: Evaluación del Estado Nutricio. Nutriología Médica Panamericana. México; 597-627.
- <sup>89</sup> Bolbt, AJ.; et al.: 1999. Evaluation of nutritional status of selected hospitalized patients. Am. J. Clin. Nutr; 26: 931.
- <sup>90</sup> Lancheros, L., Gambs M. 2004, Characterization of the evolution of the nutritional condition of patients with breast cancer on chemotherapy. Rev. Colombiana de Cancerología.; 8(2):11-22.

<sup>91</sup> Tapia, J.J. Trueba, P.A. et al.: 2001. The Predictive value of albumin in the surgical patient with digestive tract Cancer. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Cirujano General. *Nutrición y Cáncer* octubre-diciembre 23:(4);290-295.

<sup>92</sup> Santana, SP. 2003 Evaluación bioquímica del estado del paciente hospitalizado. *Nutrición Clínica*; 6;(3):293-311.

<sup>93</sup> Lancheros, L., Gambs M. 2004, Characterization of the evolution of the nutritional condition of patients with breast cancer on chemotherapy. *Rev. Colombiana de Cancerología.*; 8(2):11-22.

<sup>94</sup> Cabrera, M., Yera, D. 2000. Complicaciones de la braquiterapia en pacientes con Cáncer Cérvico-Uterino *Rev. Cubana Enfermer*; 16 (3) 167-70.

<sup>95</sup> Martínez, A. *Fundamentos Teórico-prácticos de Nutrición y Dietética*. Mc Graw Hill. Madrid. 1998.

<sup>96</sup> Köstler WJ, Hejna M, et al.; 2001 Complicating Chemotherapy and / or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cáncer J Clin*; 51:290-315.

<sup>97</sup> Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.  
Dirección: [http:// www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm](http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm)  
Actualización: 18/04/07 Acceso: 18/05/08

**ANEXO 1**

|  |  |
|--|--|
|  <p>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo<br/>                 Área Académica de Nutrición<br/>                 Protocolo de Investigación<br/>                 Evaluación del Estado Nutricio en Pacientes con Cáncer Cérvico Uterino en Tratamiento Concomitante</p>  | Nombre del paciente: _____<br>No. expediente: _____ Edad: _____<br>Fecha: _____ Hora: _____<br>Dx.: _____ Tamaño del tumor: _____<br>Dx Histopatológico: _____ |
|--|--|

**1. VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA**

| MEDIDAS (TIPO)                | UNIDAD | MEDIDA 1 | MEDIDA 2 | MEDIDA 3 | PROMEDIO |
|-------------------------------|--------|----------|----------|----------|----------|
| PLIEGUE BICIPITAL             | mm.    |          |          |          |          |
| PLIEGUE TRICIPITAL            | mm.    |          |          |          |          |
| PLIEGUE SUBESCAPULAR          | mm.    |          |          |          |          |
| PLIEGUE SUPRAILÍACO           | mm.    |          |          |          |          |
| CIRCUNFERENCIA MEDIA DE BRAZO | cm.    |          |          |          |          |
| PESO                          | Kg.    |          |          |          |          |
| TALLA                         | cm.    |          |          |          |          |
| % DE GRASA                    | %      |          |          |          |          |
| PERDIDA DE PESO EN 3 MESES    | Kg.    |          |          |          |          |

**OBSERVACIONES:** \_\_\_\_\_

**2. TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA**

| FECHA | MEDICAMENTO | DOSIS | PESO | CICLO | TOXICIDAD |
|-------|-------------|-------|------|-------|-----------|
|       |             |       |      |       |           |
|       |             |       |      |       |           |
|       |             |       |      |       |           |
|       |             |       |      |       |           |
|       |             |       |      |       |           |
|       |             |       |      |       |           |

**OBSERVACIONES:** \_\_\_\_\_

**TOXICIDAD: N** nauseas, **V** vomito, **D** diarrea, **E** estomatitis

**3. TRATAMIENTO DE BRAQUITERAPIA**

| MÉTODO | Cs <sup>137</sup> | FECHA DE APLICACIÓN | FECHA DE RETIRO | PUNTOS RADIADO (CGY) | DOSIS TOTAL |
|--------|-------------------|---------------------|-----------------|----------------------|-------------|
|        |                   |                     |                 |                      |             |
|        |                   |                     |                 |                      |             |
|        |                   |                     |                 |                      |             |
|        |                   |                     |                 |                      |             |

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

**4. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

| INDICADOR                  | VALOR OBTENIDO DEL PACIENTE | VALOR DE REFERENCIA                     |
|----------------------------|-----------------------------|---|
| ALBÚMINA                   |                             | 3.8 -4.9 mg/dL                          |
| HEMOGLOBINA                |                             | 14-16 g/dL                              |
| CUENTA TOTAL DE LINFOCITOS |                             | 1.4-3.4 miles/mm <sup>3</sup><br>20-50% |

NOTA:

EVENTUALIDADES REPORTADAS DURANTE EL TRATAMIENTO DE BRAQUITERAPIA INTRAHOSPITALARIA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO 2**

**CUADRO DE ESTATURA Y PESO PARA LA POBLACIÓN MEXICANA**

| EDAD         | PESO (Kg) | ESTATURA (m) |
|--------------|-----------|--------------|
| 19 A 30 AÑOS | 49.16     | 1.53         |
| 31 A 50 AÑOS | 49.16     | 1.53         |
| 51 A 70 AÑOS | 47.88     | 1.51         |

FUENTE: Bourges H. Casanueva 2006<sup>xcviii</sup>

**ANEXO 3**

|                    |                |
|--------------------|----------------|
| OBESIDAD III GRADO | > 40           |
| OBESIDAD II GRADO  | 30-40          |
| OBESIDAD I GRADO   | 25.1-29.9      |
| <b>NORMAL</b>      | <b>18.5-25</b> |
| BAJO PESO          | 18.6-20        |
| MUY BAJO PESO      | <18.6          |

**ANEXO 4**

| ESCALA DE TOXICIDAD OMS. |           |                |                          |             |
|--------------------------|-----------|----------------|--------------------------|-------------|
| TRACTO GASTRO INTESTINAL | 1         | 2              | 3                        | 4           |
| Náusea                   | Come      | Ingesta < come | Ingesta no significativa | No come     |
| Vómito                   | 1/24 hrs. | 2-5 / 24 hrs.  | 6 – 10 / 24 hrs.         | > 10        |
| Diarrea                  | >2-3      | > 4- 6         | > 7-9                    | > 10        |
| Mucositis                | Eritema   | Eritema        | Úlcera                   | S. Nut      |
| Constipación             | Suave     | Moderado       | D. Abdominal             | Obstrucción |

**ANEXO 5**

**TABLA DE DURNIN: CONTENIDO DE GRASA PARA MUJERES**

| PANICULOS | EDAD (AÑOS) |       |       |       |
|-----------|-------------|-------|-------|-------|
|           | ADIPOSOS    | 16-29 | 30-39 | 40-49 |
| 15        | 10.5        | -     | -     | -     |
| 20        | 14.1        | 17.0  | 19.8  | 21.4  |
| 25        | 16.8        | 19.4  | 22.2  | 24.0  |
| 30        | 19.5        | 21.8  | 24.5  | 26.6  |
| 35        | 21.5        | 23.7  | 26.4  | 28.5  |
| 40        | 23.4        | 25.5  | 28.2  | 30.3  |
| 45        | 25.0        | 26.9  | 29.6  | 31.9  |
| 50        | 26.5        | 28.2  | 31.0  | 33.4  |
| 55        | 27.8        | 29.4  | 32.1  | 34.6  |
| 60        | 29.1        | 30.6  | 33.2  | 35.7  |
| 65        | 30.2        | 31.6  | 34.1  | 36.7  |
| 70        | 31.2        | 32.5  | 35.0  | 37.7  |
| 75        | 32.2        | 33.4  | 35.9  | 38.7  |
| 80        | 33.1        | 34.3  | 36.7  | 39.6  |
| 85        | 34.0        | 35.1  | 37.5  | 40.4  |
| 90        | 34.8        | 35.8  | 38.3  | 41.2  |
| 95        | 35.6        | 36.5  | 39.0  | 41.9  |
| 100       | 36.4        | 37.2  | 39.7  | 42.6  |
| 105       | 37.1        | 37.9  | 40.4  | 43.3  |
| 110       | 37.8        | 38.6  | 41.0  | 43.9  |
| 115       | 38.4        | 39.1  | 41.5  | 44.5  |
| 120       | 39.0        | 39.6  | 42.0  | 45.1  |
| 125       | 39.6        | 40.1  | 42.5  | 45.7  |
| 130       | 40.2        | 40.6  | 43.0  | 46.2  |
| 135       | 40.8        | 41.1  | 43.5  | 46.7  |
| 140       | 41.3        | 41.6  | 44.0  | 47.2  |
| 145       | 41.8        | 42.1  | 44.5  | 47.7  |
| 150       | 42.3        | 42.6  | 45.0  | 48.2  |
| 155       | 42.8        | 43.1  | 45.4  | 48.7  |
| 160       | 43.3        | 43.6  | 45.8  | 49.2  |
| 165       | 43.7        | 44.0  | 46.2  | 49.6  |
| 170       | 44.1        | 44.4  | 46.6  | 50.0  |
| 175       | -           | 44.8  | 47.0  | 50.4  |
| 180       | -           | 45.2  | 47.4  | 50.8  |
| 185       | -           | 45.6  | 47.8  | 51.2  |
| 190       | -           | 45.9  | 48.2  | 51.6  |
| 195       | -           | 46.2  | 48.5  | 52.0  |
| 200       | -           | 46.5  | 48.8  | 52.4  |
| 205       | -           | -     | 49.1  | 52.7  |
| 210       | -           | -     | 49.4  | 53.0  |

**ANEXO 6**

| ALIMENTO POR GRUPO | TIPO               | 1     | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | OTRA | NUNCA | CAUSA POR LA CUAL NO LO CONSUME |
|--------------------|--------------------|-------|---|---|---|---|---|---|------|-------|---------------------------------|
| LECHE              | DESCREMADA         |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | SEMIDESCREMADA     |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | ENTERA             |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | YOGURTH            |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | DESLACTOSADA       |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | OTRO               |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| P.O.A.             | PESCADO            |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | POLLO              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | RES                |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | CERDO              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | EMBUTIDOS          |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | HUEVO              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | QUESOS             |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | OTRO               |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| LEGUMINOSAS        |                    |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| CEREAL             | PAN DE DULCE       |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | GALLETAS           |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | TORTILLA DE HARINA |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | TORTILLA DE MAÍZ   |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | TORTILLA INTEGRAL  |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | BOLILLO            |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | PAN DE CAJA        |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | ARROZ              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | PASTA              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | VERDURAS           | CRUDA |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| COCIDA             |                    |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| FRUTAS             | CRUDA              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | COCIDA             |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| ACEITES Y GRASAS   | CREMA              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | MANTECA            |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | ACEITE             |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | MANTEQUILLA        |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| AZÚCARES           | AZÚCAR             |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | GELATINA           |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | GOLOSINAS          |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | CHOCOLATE          |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | CAJETA             |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | MERMELADA          |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
|                    | OTROS              |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| CAFÉ / TÉ          |                    |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |
| SUPLEMENTOS        |                    |       |   |   |   |   |   |   |      |       |                                 |

**OBSERVACIONES:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_