



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

IMPACTO EN EL CURSO CLÍNICO DE UNA COHORTE DE MUJERES
CON CÁNCER CÉRVICO-UTERINO E HIPERGLUCEMIA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ARANZA ALEJANDRA PALOMARES MÉNDEZ



TUTOR DE TESIS:
JAZMIN MARLEN PEREZ ROJAS

CIUDAD UNIVERISTARIA, CDMX

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROFESOR: JAZMIN MARLEN PEREZ ROJAS
VOCAL: PROFESOR: JESSICA LILIANA VARGAS NERI
SECRETARIO: PROFESOR: PAVEL EBER BAUTISTA PORTILLA
1ER. SUPLENTE: PROFESOR: ALBERTO HERNÁNDEZ LEÓN
2° SUPLENTE: PROFESOR: BERENICE OVALLE MAGALLANES

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

ASESOR DEL TEMA: JAZMIN MARLEN PEREZ ROJAS

SUSTENTANTE: ARANZA ALEJANDRA PALOMARES MENDEZ

**IMPACTO EN EL CURSO CLÍNICO
DE UNA COHORTE DE MUJERES
CON CÁNCER CÉRVICO-UTERINO
E HIPERGLUCEMIA**

Índice

Resumen.....	3
Introducción.....	5
Antecedentes.....	6
Planteamiento del problema	24
Hipótesis.....	25
Objetivos generales y particulares.....	26
Métodos.....	27
Resultados y Discusión	32
Conclusión	46
Referencias.....	47

1. Resumen

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública, representa la segunda causa de muerte por enfermedad neoplásica más frecuente en la población mexicana femenina. Por otra parte, la diabetes mellitus se caracteriza por presentar resistencia a la insulina, producción hepática inadecuada de glucosa y producción aberrante de la hormona del crecimiento lo que pueden conducir a un crecimiento y regulación celular anormales. La exposición continua a la hiperglucemia y las subsecuentes concentraciones elevadas de insulina circulante, pueden estimular el crecimiento del cáncer o su progresión, lo que resultaría en un peor pronóstico para las pacientes con CaCu y/o baja respuesta al tratamiento. El objetivo de este proyecto fue determinar y analizar las características socioeconómicas, demográficas y clínico-patológicas en pacientes con diabetes y sin diabetes con cáncer cervicouterino y en pacientes con hiperglucemia con cáncer cervicouterino y su supervivencia global. Para lo cual se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y descriptivo, donde se revisaron 524 expedientes de pacientes diagnosticadas con CaCu dentro del Instituto Nacional de Cancerología del año 2005 y 2006, se analizaron las variables socioeconómicas, demográficas y clínico-patológicas. Se caracterizó a la población de estudio por medio de medias y frecuencias, se usó el software SPSS para hacer el análisis de la información.

De los 524 pacientes, 20% son pacientes con diabetes y/o presenta valores de glucosa superiores a 126 mg/dL, de estas pacientes, más del 50% de ellas ingresan con enfermedad avanzada y arriba del 70% son mujeres mayores de 55 años. Las pacientes con diabetes presentan mayor tendencia de sobrepeso y obesidad en comparación con las pacientes sin diabetes. De manera significativa se observó un porcentaje elevado de mortalidad en pacientes con hiperglucemia en comparación de las pacientes con normoglucemia con diabetes y sin diabetes, resultados similares se observaron en el desarrollo de metástasis. El tratamiento utilizado en todos los grupos fue similar; las pacientes con hiperglucemia solo mostraron una tendencia de disminución en la supervivencia global y la sobrevida libre de progresión en comparación con las pacientes cuyos niveles de glucemia son controlados, independientemente si son pacientes con o sin diabetes.

Las características socioeconómicas, demográficas y clínicas fueron semejantes en todos los grupos estudiados. Sin embargo, encontramos que, es la hiperglucemia más que la diabetes la que tiene el verdadero impacto en la mortalidad y el desarrollo de metástasis en las pacientes con CaCu, la cual podría ser un mal pronóstico en la respuesta al tratamiento.

2. Introducción.

El cáncer cérvico-uterino (CaCu) o de cuello uterino es un problema de magnitud creciente y es la cuarta causa de muerte por cáncer entre las mujeres en los países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, cada año, alrededor de 530 000 mujeres en todo el mundo se identifican con cáncer de cuello uterino y 275 000 mujeres mueren a causa de la enfermedad. El CaCu es un problema de salud pública, ya que continúa siendo la segunda causa de muerte por enfermedad neoplásica más frecuente en la población femenina.

De acuerdo con revisiones y análisis en distintas poblaciones de diversos países se ha identificado una asociación entre pacientes con cáncer e hiperglucemias. En México, en la actualidad tanto el CaCu como la diabetes siguen siendo un problema de Salud Pública. Existen diversos tratamientos administrados para pacientes que padecen cada enfermedad. Sin embargo, son pocos los estudios que han estudiado de forma conjunta ambas enfermedades y más aún el efecto de algún tratamiento que mejore el pronóstico de las pacientes. Por lo que resulta de interés generar evidencia científica que muestre el efecto del tratamiento oncológico en la supervivencia de pacientes con diagnóstico de CaCu y diabetes, así como si se encuentran en control o no (glucemia ≥ 126 mg/dL vs glucemia <126 mg/dL), además de conocer como son este tipo de pacientes que viven con ambas enfermedades, en relación a sus características socio-demográficas, económicas y clínicas.

3. Antecedentes

3.1 Cáncer

El cáncer es una enfermedad caracterizada por el crecimiento anormal y diseminado de células que, al desarrollarse en forma incontrolada, avanzan entre los tejidos normales y los destruye, alterándose así el funcionamiento del organismo. Las células cancerosas se distinguen de las células normales por presentar una multiplicación incontrolada, a una velocidad mayor de lo habitual, que no responden a los mecanismos que controlan la multiplicación celular en el organismo. Tiene un comportamiento invasivo que no respeta los límites de los órganos, con un metabolismo muy acelerado, alto consumo de energía, que obtiene por vía anaerobia, se afecta el tamaño y forma de la célula. Presentan además modificaciones en los mecanismos de reconocimiento intercelular. (*Organización Mundial de la Salud, 2021*)

El cáncer se inicia cuando una célula escapa a los controles de división y muerte celular y comienza a proliferar de manera descontrolada. Todas las células de un organismo multicelular complejo están sometidas a un riguroso control que abarca tanto su potencial de proliferación y diferenciación, como la muerte celular por senescencia o apoptosis. El triángulo que se establece entre los índices de proliferación, diferenciación y apoptosis constituye la base sobre la cual se asienta la homeostasia de órganos y tejidos. (*Organización Mundial de la Salud, 2021*)

La proliferación y diferenciación celular son esenciales para la formación, reparación y mantenimiento de la adecuada funcionalidad de todos los tejidos y órganos en el organismo. Cuando un tejido en desarrollo alcanza cierto tamaño y organización, sus células dejan de proliferar y se diferencian de manera progresiva (*Figura 1*). El retorno al estado proliferativo se produce cuando el tejido debe regenerarse, pero al diferenciarse, ciertas células pierden irreversiblemente la capacidad de división. Desequilibrios de este control conducen a trastornos de proliferación y junto a ciertas mutaciones convierten genes reguladores de proliferación y diferenciación en oncogenes desencadenantes de cáncer. (*Instituto Nacional del Cáncer, 2021*)

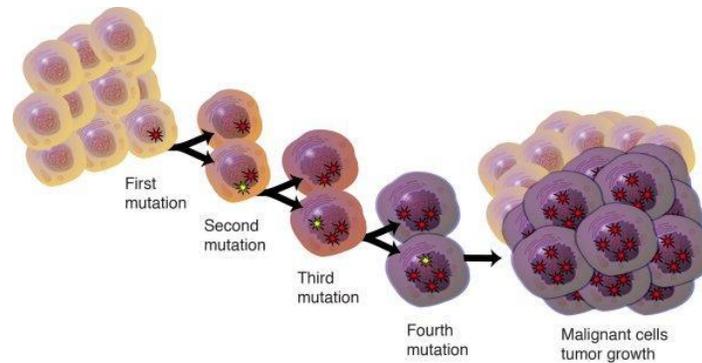


Figura 1. Desarrollo del cáncer. (Instituto Nacional del Cáncer, 2021)

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, de acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer (IARC) las neoplasias que causan un mayor número de incidencia y muerte en mujeres a nivel mundial son: el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón, el CaCu, entre otros.

3.2 Cáncer cervicouterino

El desarrollo del CaCu, en general, es muy lento y comienza como una afección precancerosa llamada displasia, que se puede detectar por medio de un citodiagnóstico vaginal y es 100% tratable; por esta razón, es tan importante que las mujeres se practiquen este estudio de manera continua. La posibilidad de detectar en forma temprana esta neoplasia hace factible reducir la mortalidad secundaria al padecimiento. (*Secretaria De Salud, 2019*)

Se ha asumido que otros factores de riesgo que actúan en conjunto con el VPH (Virus del Papiloma Humano), influenciando el riesgo de transición de la infección VPH cervical a malignidad. Estos factores son: comenzar las relaciones sexuales a una edad temprana, el embarazo precoz y la multiparidad, tener parejas sexuales múltiples o contacto sexual con alguien que ha tenido parejas sexuales múltiples; el empleo de anticonceptivos orales por largos periodos, contraer el virus de

inmunodeficiencia humana (VIH), que debilita el sistema inmunológico de la mujer y la hace más vulnerable a la infección por el VPH. (*Secretaría De Salud, 2019*)

Se han señalado además entre otros factores predisponentes, poseer antecedentes familiares de primera línea de CaCu, el hábito de fumar y el bajo estado socioeconómico; las tasas de mortalidad e incidencia son más elevadas entre mujeres pobres, ya que ellas no tienen acceso a los servicios de diagnóstico y tratamiento. (*Secretaría De Salud, 2019*)

Consideraciones anatómicas.

El cuello uterino es la parte más baja del útero y es un órgano fibroso cilíndrico compuesto de estroma y epitelio que tiene un promedio de 3 a 4 cm de largo. El exocérvix, que se proyecta hacia la vagina, está revestido por epitelio escamoso. El canal endocervical, que se extiende desde el orificio interno hasta el orificio externo, está revestido por epitelio cilíndrico (*Figura 2*). Casi todos los casos de carcinoma de cuello uterino se originan en la mucosa ectocervical o endocervical en la zona de transformación, el área del cuello uterino entre la unión escamocolumnar antigua y la nueva. (*FIGO, 2021*)

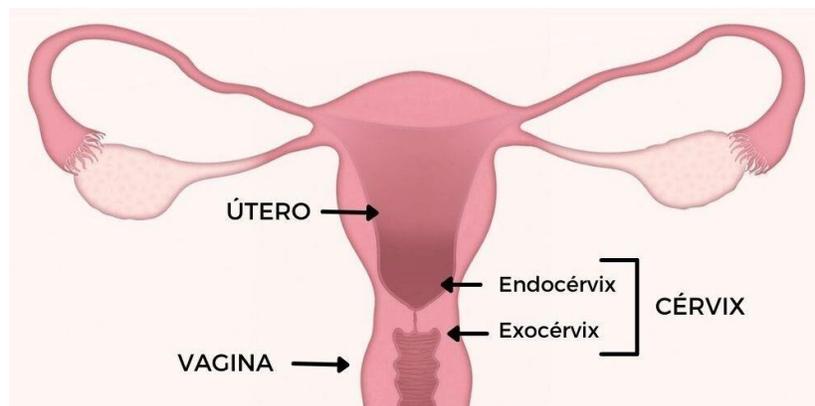


Figura 2. Esquema del aparato reproductor femenino. (FIGO, 2021)

El CaCu es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la mujer. Se reconocen dos tipos histológicos: el epidermoide o de células escamosas y el adenocarcinoma. El primero se origina en el epitelio plano estratificado que recubre el ectocérvix y el segundo en el epitelio cilíndrico que tapiza el canal endocervical (*FIGO, 2021*).

Donde el carcinoma escamoso es el de mayor incidencia dentro de este tipo de neoplasia y el adenocarcinoma solo se presenta en un 10% de la población, pero es el más agresivo (*Tatti, 2008; ACS, 2016*).

Incidencia y mortalidad de CaCu en el mundo

Esta neoplasia es la cuarta más frecuente a nivel mundial en mujeres en países en vías de desarrollo. El CaCu causa más de 266 000 defunciones anuales, donde el 87% es en países subdesarrollados. La incidencia de CaCu es en particular alta en mujeres que viven en América Central, Sudamérica, el Caribe y sur y este de África (*Figura 3*). La tendencia de la mortalidad es descendente debido a una menor incidencia de la enfermedad por la mejora en las condiciones sociales y la respuesta de los sistemas de salud (*Figura 4*), sin embargo, en México el CaCu continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer (*Seiden, 2012; Secretaría de Salud, 2019, GLOBALCAN 2020*).

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, cervix uteri, all ages

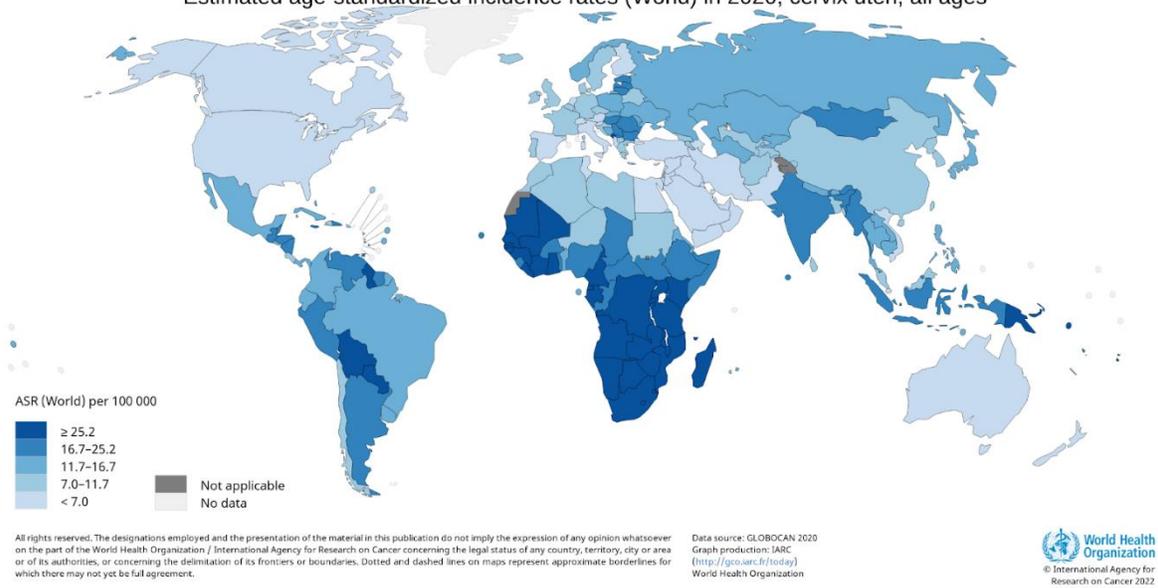


Figura 3. Incidencia del cáncer cervicouterino a nivel mundial, 2020

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, cervix uteri, all ages

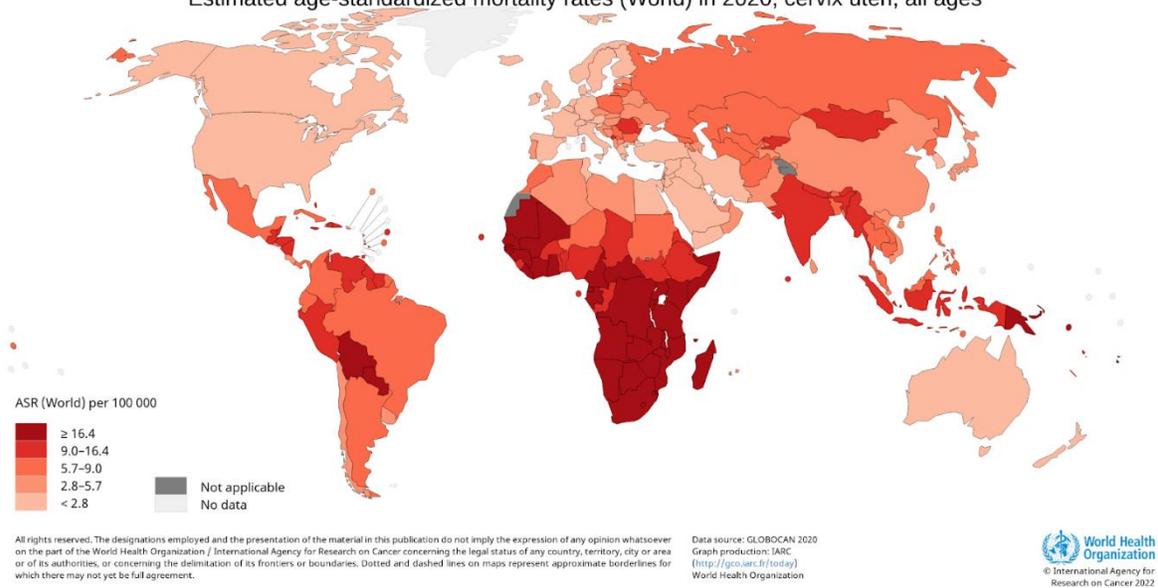


Figura 4. Mortalidad del cáncer cervicouterino a nivel mundial, 2020

3.3 Factores de riesgo

Infección por Virus del Papiloma Humano

El VPH (virus del papiloma humano) es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. El virus produce una infección selectiva del epitelio de la piel y de la mucosa genital. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas.

Más del 80% de las mujeres seguidas a lo largo del tiempo adquirirán al menos una infección por VPH de alto riesgo, lo que demuestra su naturaleza ubicua y su facilidad de transmisión. Sin embargo, solo una décima parte de todas las infecciones se vuelven persistentes y estas mujeres podrían desarrollar lesiones precancerosas cervicales. De los 604 000 casos nuevos de cáncer de CaCu estimados anualmente en todo el mundo, el VPH 16 y el VPH 18 representan el 71% de los casos; mientras que los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 representan otro 19% de los casos de CaCu. Está bien documentado que casi el 90% de las infecciones incidentes por VPH desaparecen en un período de 2 años desde la adquisición de la infección y persisten solo en alrededor del 10% de las mujeres. *(Villafuerte-Reinante J, et. Al 2019)*

En años recientes, la prueba del VPH ha sido aprobada como otra prueba de detección del cáncer de cuello uterino debido a que casi todos los casos son por causa del VPH. La prueba busca la infección con los tipos del VPH de alto riesgo que son más propensos a evolucionar a lesión preneoplásica y cáncer de cuello uterino, se puede usar por sí sola (prueba primaria de VPH) o al mismo tiempo que la prueba de Papanicolaou *(American Cancer Society, 2020)*.

Número de compañeros sexuales.

Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente

con la probabilidad de exposición al VPH. Por ejemplo, las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanente u ocasional. *(Villafuerte-Reinante J, et. Al 2019)*

El inicio temprano de las relaciones

Implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años. *(Villafuerte-Reinante J, et. Al 2019)*

Paridad

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces.

A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH; sin embargo, al revisar la extensa literatura al respecto podemos concluir que estos estudios en su mayoría son bastante contradictorios. *(Villafuerte-Reinante J, et. Al 2019)*

Partos vaginales

Las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que sólo tuvieron partos por cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello en el momento del

parto. Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto por lo que es un punto bastante controvertido. *(Villafuerte-Reinante J, et. Al 2019)*

Tabaquismo

Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. En promedio se considera que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial. Además, es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman. Como si fuera poco, se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo, aunque no es posible separar el hecho de las conductas de riesgo para adquirir VPH que se asumen con más frecuencia entre las mujeres fumadoras; con todo, estudios de gran envergadura no soportan claramente la asociación directa entre tabaquismo y el CaCu. *(Villafuerte-Reinante J, et. Al 2019)*

3.4 Clasificación

La clasificación del CaCu se basa en dos sistemas: el sistema tumor, nódulo linfático y metástasis (TNM) del Comité Estadounidense sobre el cáncer y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), ambos se basan en el tamaño del tumor, su localización, el tipo de células (adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas), la diseminación a ganglios linfáticos cercanos, la diseminación fuera del sistema reproductor femenino para estadificar la neoplasia y el grado del tumor *(Figura 5)*.

Tabla 1. Estadificación FIGO del cáncer de cuello uterino (2021)

Estadio	Descripción
I	El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino)
IA	Carcinoma invasivo que puede diagnosticarse solo por microscopía, con una profundidad máxima de invasión ≤ 5 mm ^a
IA1	Invasión estromal medida ≤ 3 mm de profundidad
IA2	Invasión estromal medida > 3 y ≤ 5 mm de profundidad
IB	Carcinoma invasivo con invasión más profunda medida > 5 mm (mayor que en estadio IA); lesión limitada al cuello uterino con tamaño medido por el diámetro máximo del tumor ^b
IB1	Carcinoma invasivo > 5 mm de profundidad de invasión estromal y ≤ 2 cm en su mayor dimensión
IB2	Carcinoma invasivo > 2 y ≤ 4 cm en su mayor dimensión
IB3	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.
IIA	Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo ≤ 4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Con compromiso parametrial pero no hasta la pared pélvica
III	El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.
IIIA	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se debe a otra causa)
IIIC	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos (incluidas las micrometástasis) ^c , independientemente del tamaño y la extensión del tumor (con anotaciones r y p) ^d
IIIC1	Solo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos

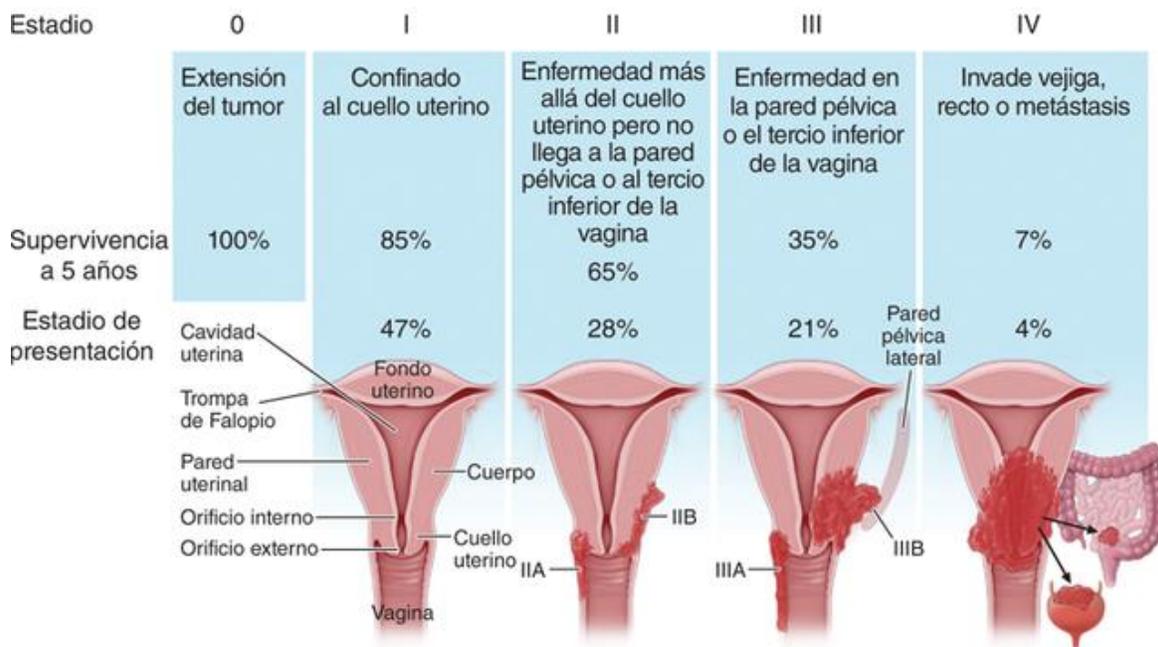
IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado (probado por biopsia) la mucosa de la vejiga o el recto. Un edema ampolloso, como tal, no permite asignar un caso a la Etapa IV
IVA	Propagación del crecimiento a los órganos pélvicos adyacentes
IVB	Propagación a órganos distantes

a. Se pueden usar imágenes y patología, cuando estén disponibles, para complementar los hallazgos clínicos con respecto al tamaño y la extensión del tumor, en todas las etapas. Los hallazgos patológicos reemplazan los hallazgos clínicos y de imagen.

b. La afectación de espacios vasculares/linfáticos no debe modificar la estadificación. Ya no se considera la extensión lateral de la lesión.

c. Las células tumorales aisladas no cambian el estadio, pero se debe registrar su presencia.

d. Adición de la notación de r (imágenes) y p (patología) para indicar los hallazgos que se utilizan para asignar el caso al estadio IIIC. Por ejemplo, si las imágenes indican metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, la asignación de estadio sería Estadio IIIC1r; si se confirma por hallazgos patológicos, sería Estadio IIIC1p. Siempre se debe documentar el tipo de modalidad de imagen o técnica de patología utilizada. En caso de duda, se debe asignar la puesta en escena más baja.



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 5. Estadios del cáncer cervicouterino (Harrison, 2018)

3.6 Diagnóstico

El cáncer de cuello uterino se diagnostica más frecuentemente en mujeres entre las edades de 35 y 44 años. La edad promedio al momento del diagnóstico es 50 años. Rara vez se desarrolla en mujeres menores de 20 años. Muchas mujeres de edad avanzada no saben que el riesgo de cáncer de cuello uterino aún existe a medida que envejecen. Más del 20% de los casos de cáncer de cuello uterino se detecta en mujeres que tienen más de 65 años. (*American Cancer Society, 2020*)

Los siguientes procedimientos se pueden utilizar para diagnosticar el cáncer de cuello uterino:

- Historia y examen físico.
- Examen pélvico.
- Citología cervical (Papanicolau).
- prueba de VPH
- Legrado endocervical.
- Colposcopia.
- Biopsia.

3.7 Tratamiento

La elección del tratamiento depende de la extensión de la enfermedad y de varios factores del paciente, como la edad, el tipo de células, el deseo de preservar la fertilidad y la condición médica. Las opciones de tratamiento del cáncer invasivo son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, estos tratamientos pueden ser usados en conjunto. (*American Cancer Society, 2020*)

La cirugía consiste en quitar diversas cantidades de tejido del área con cáncer y sus alrededores. Esta es una opción para las mujeres en etapas iniciales de CaCu. (*American Cancer Society, 2020*)

Existen tres tipos de cirugía:

- La biopsia de cono: quitar un área del cérvix en forma de cono

- La histerectomía simple: quitar el útero, removiendo menos tejido
- La histerectomía radical: quitar tejido en los bordes del útero y, a menudo, nódulos linfáticos en la pelvis y los alrededores.

La histerectomía no es en general un modo apropiado para tratar el cáncer. Después de una histerectomía, sea simple o radical, la mujer ya no tendrá períodos menstruales y no podrá embarazarse, es común que la mujer se sienta cansada o débil, o que sienta dolor y malestar durante los primeros días después de la cirugía. La mayoría de las mujeres regresan a sus actividades normales después de 4 a 8 semanas posteriores a la cirugía.

La radioterapia usa rayos X de alta energía para destruir las células cancerosas. Es una opción para mujeres en cualquier etapa de CaCu. Esta terapia puede usarse como tratamiento principal o también para tratar el cáncer que se ha propagado o reaparecido después de la cirugía. (*American Cancer Society, 2020*)

Los tipos de radioterapia que se usan con más frecuencia para tratar el cáncer de cuello uterino son:

- Radioterapia con rayo externo
- Braquiterapia (terapia de radiación interna)

La radioterapia y braquiterapia no causa dolor, pero sí puede causar efectos secundarios a corto plazo:

- Cansancio
- problemas estomacales
- diarrea
- náuseas y vomito
- dolor, irritación vaginal y cambios en los periodos menstruales
- niveles bajos de células sanguíneas

Efectos secundarios a largo plazo:

- Estenosis vaginal

- Sequedad vaginal
- Problemas urinarios
- Huesos debilitados
- Hinchazón de piernas

La quimioterapia es el uso de medicamentos contra el cáncer que se administran vía intravenosa o vía oral; dichos medicamentos entran al torrente sanguíneo y pueden llegar a casi todas las áreas del cuerpo, lo que hace que el tratamiento sea útil para eliminar células cancerosas, en la mayoría de las partes del cuerpo. (*American Cancer Society, 2020*)

Existen varias situaciones en las que se puede recomendar la quimioterapia:

- Tratamiento principal o quimiorradiación
- Cuando CaCu se ha propagado o reaparece después del tratamiento

La quimioterapia se administra en ciclos, seguido de un periodo de descanso para permitir que se recupere de los efectos secundarios. A menudo, los ciclos duran de 1 a 3 semanas, en función de los medicamentos que se usen. Por ejemplo, con algunos medicamentos, la quimioterapia se administra solamente el primer día del ciclo. Otros medicamentos se administran por varios días consecutivos, o una vez por semana. Luego, al final del ciclo, el programa de quimioterapia se repite para comenzar el próximo ciclo. (*Montalvo et al, Cancerología, 2011*)

Los medicamentos de quimioterapia más utilizados para tratar CaCu:

- Cisplatino
- Carboplatino
- Paclitaxel (Taxol), especialmente en pacientes frágiles y geriátricos

A menudo se utilizan combinaciones de estos medicamentos.

También se pueden usar algunos otros medicamentos, como docetaxel (Taxotere), isofosfamida (Ifex), 5-fluorouracilo (5-FU), irinotecan (Camptosar), gemcitabina (Gemzar) y mitomicina.

Algunos efectos secundarios comunes a corto plazo de la quimioterapia son:

- Náuseas y vómitos
- Pérdida del apetito
- Caída del cabello
- Úlceras en la boca
- Cansancio (fatiga)

Como la quimioterapia puede dañar las células que producen sangre en la médula ósea, los niveles de células sanguíneas pueden bajar. Lo que puede ocasionar:

- Aumento en la probabilidad de infecciones debido a que hay muy pocos glóbulos blancos (neutropenia)
- Pérdida de sangre o hematomas después de heridas o lesiones menores debido a que hay muy pocas plaquetas (trombocitopenia)
- Dificultad para respirar o cansancio debido a que hay muy pocos glóbulos rojos (anemia)

Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de cuello uterino de acuerdo con la FIGO 2021

Etapa	Opciones de tratamiento estándar
Carcinoma <i>in situ</i> del cuello uterino	<u>Conización</u> <u>Histerectomía para pacientes posreproductivas</u> <u>Radioterapia interna para pacientes médicamente inoperables</u>
Cáncer de cuello uterino en estadio IA	<u>Conización</u> <u>Histerectomía total</u> <u>Histerectomía radical modificada con linfadenectomía</u> <u>Traquelectomía radical</u> <u>Radioterapia intracavitaria</u>
Cáncer de cuello uterino en estadios IB, IIA	<u>Radioterapia con quimioterapia concomitante</u> <u>Histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral con o sin radioterapia pélvica total más quimioterapia</u> <u>Traquelectomía radical</u> <u>Quimioterapia neoadyuvante</u> <u>Radioterapia sola</u> <u>Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)</u>
Cáncer de cuello uterino en estadios IIB, III y IVA	<u>Radioterapia con quimioterapia concomitante</u> <u>Braquiterapia intersticial</u> <u>Quimioterapia neoadyuvante (tratamiento previo para reducir el tamaño del tumor)</u>

4. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente. Puede deberse a una alteración de la secreción de insulina, resistencia a las acciones periféricas de la insulina o ambas. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), aproximadamente 415 millones de adultos entre 20 y 79 años tenían diabetes mellitus en 2015. La DM está demostrando ser una carga para la salud pública mundial, ya que se espera que este número aumente a otros 200 millones para el año 2040. La hiperglucemia crónica en sinergia con otras alteraciones metabólicas en pacientes con DM puede causar daño a varios órganos, lo que lleva al desarrollo de complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, las más prominentes de las cuales son microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y complicaciones macrovasculares que conducen a un aumento de 2 a 4 veces del riesgo de enfermedades cardiovasculares. *(Rajeev Goyal, 2021)*

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa del 5% al 10% de la DM y se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina en los islotes del páncreas. Como resultado, hay una deficiencia casi absoluta de insulina. Una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales como infecciones virales, toxinas o algunos factores dietéticos se han implicado como desencadenantes de la autoinmunidad. La DM1 se observa con mayor frecuencia en niños y adolescentes, aunque puede desarrollarse a cualquier edad. *(Rajeev Goyal, 2021)*

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes. En la DM2, la respuesta a la insulina está disminuida, y esto se define como resistencia a la insulina. Durante este estado, la insulina es ineficaz y se contrarresta inicialmente con un aumento en la producción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa, pero con el tiempo, la producción de insulina

disminuye. La DM2 se observa con mayor frecuencia en personas mayores de 45 años.

En menos de medio siglo, la diabetes se ha convertido en uno de los principales problemas de salud en México (Figura 6). El 14.4% de los adultos mayores de 20 años tienen la enfermedad (Figura 7), siendo el porcentaje mayor del 30% después de los 50 años (INEGI 2021). A partir del año 2000, es la primera causa de muerte en las mujeres y la segunda en los hombres. La Federación Internacional de Diabetes estima que, en México, habrá 9 millones de personas con diabetes para el año 2025. (*Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, ENSANUT 2018*)

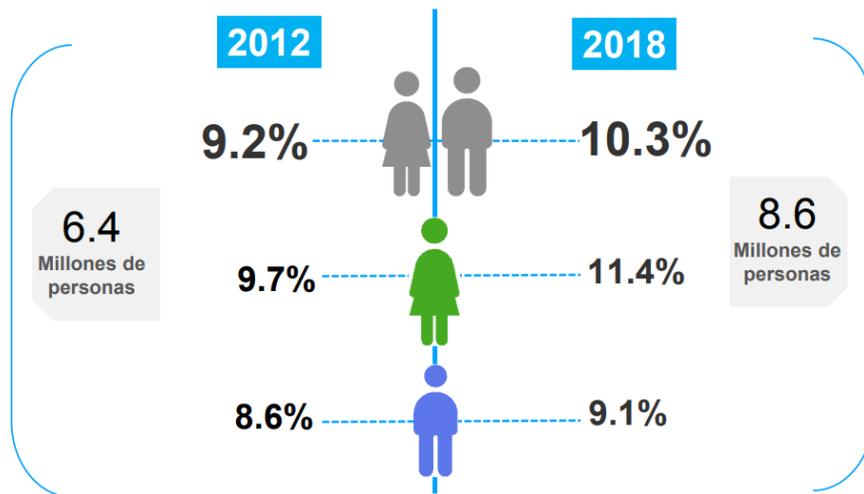


Figura 6. Porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de diabetes, por sexo. (ENSANUT, 2018)

Porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de diabetes, por entidad federativa 2018



Figura 7. Porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de diabetes, por entidad federativa. (ENSANUT, 2018)

4.1 Diabetes y cáncer cervicouterino

La diabetes, cuya prevalencia se encuentra hoy a nivel mundial en aumento, se sospecha, entre otras entidades clínicas, de incrementar el riesgo de cáncer en pacientes diabéticos. Más específicamente, la DM2 se asocia con un riesgo elevado de cáncer de colon, páncreas, endometrio y mama, y DM1 con estómago, páncreas y endometrio. Los posibles mecanismos relacionados incluyen la obesidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia con estimulación del Eje IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina-1) y producción elevada de citoquinas. (Nikolaos Vrachnis, et.al 2016)

La hiperglucemia causa angiogénesis y cambios celulares que promueven la apoptosis, lo que lleva a la transformación de células normales a displásicas y tumorales. Este mecanismo se basa en un desequilibrio entre la reparación y la lesión de diferentes citocinas/quimiocinas elevadas. (Nikolaos Vrachnis, et.al 2016)

La relación entre la diabetes y el riesgo de cáncer de cuello uterino no es concluyente, sin embargo, se ha demostrado que la mortalidad por CaCu es mayor

en las mujeres obesas, siendo esta una condición fuertemente asociada con DM2. Se realizó un estudio en donde se observó una asociación entre los niveles altos de glucosa en plasma y los casos de CaCu con mal pronóstico.

Lo anterior, sugiere la importancia de no tratar igual a las pacientes con diabetes o con niveles elevados de glucosa en sangre y realizar pruebas más específicas, como parámetros de pronóstico adicionales, en pacientes con neoplasias en cérvix (Meza, et al., 2011)

5. Planteamiento del problema

El aumento en la población con diabetes en nuestro país y la creciente incidencia de CaCu, acrecienta la probabilidad de encontrar cada vez más pacientes con CaCu y diabetes.

Aunado que, ambas enfermedades son crónicas degenerativas, el pronóstico de pacientes que las padecen por su naturaleza tienen un mal pronóstico y sin un buen tratamiento el pronóstico es peor de lo esperado. Por otro lado, se tiene la influencia del entorno ambiental del paciente en su salud, es decir, las características sociodemográficas y económicas; entre más desfavorables sean estas, la salud se ve afectada negativamente. Tan solo, el rol que juegan los servicios de salud en la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad es fundamental y, este se encuentra estrechamente relacionado con el nivel económico del individuo o su nivel educativo.

A pesar de los diversos estudios que hay del pronóstico de las pacientes que tienen ambas enfermedades, los resultados no son concluyentes. Así como hay reportes donde se indica que la diabetes no tiene relevancia en el tratamiento y pronóstico del cáncer, hay muchos otros que si observan una relación muy estrecha. Sin embargo, en nuestro país no hay un estudio sobre estas dos enfermedades (diabetes y CaCu).

6. Hipótesis

Los niveles elevados de glucemia además de las características de su entorno socioeconómico y clínico-patológico, afectara el tratamiento y la supervivencia global de las pacientes diagnosticadas con CaCu.

7. Objetivo general

Estimar la sobrevida global de pacientes con cáncer cervicouterino atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, así como analizar las características socioeconómicas, demográficas, clínico-patológicas, según el grupo de comparación: normoglucémicas, hiperglucémicas, con diabetes controlada y con diabetes no controlada.

8. Objetivos particulares

1. Caracterizar cada uno de los grupos de mujeres con diagnóstico de CaCu, a partir de sus características socioeconómicas, demográficas y clínicas de las pacientes del Instituto Nacional de Cancerología.
2. Estimar la sobrevida global de las pacientes con CaCu para cada grupo; normoglucémicas, hiperglucémicas, con diabetes controlada y con diabéticas no controladas del Instituto Nacional de Cancerología.
3. Estimar la supervivencia libre de progresión de las pacientes con CaCu para cada grupo.

9. Métodos

9.1 Diseño del estudio y población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y descriptivo, en donde se revisaron 524 expedientes de pacientes del sexo femenino que fueron referidos al servicio de ginecología oncológica por presentar síntomas relacionados al diagnóstico de CaCu, como sangrado transvaginal, disminución de peso, citologías con resultado de lesiones de malignidad, diagnóstico histopatológico dentro del Instituto Nacional de Cancerología, del año 2005 al 2006.

Del total de los 524 expedientes de mujeres con diagnóstico de CaCu que inicialmente se incluyeron en el proyecto, solo *463 pacientes* conformaran la población de estudio, dado que cumplieron con los criterios establecidos (exclusión e inclusión) en este estudio.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes que no contaran con la información y datos necesarios para la clasificación de los grupos considerando los niveles de glucemia obtenidos en estudios de laboratorio realizados dentro del mismo Instituto.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes que fueron atendidas dentro del Instituto Nacional de Cancerología, del año 2005 y 2006
- 2) Pacientes con diagnóstico de CaCu comprobado
- 3) Pacientes que presentaran niveles de glucosa sérica
- 4) Pacientes que recibieran su tratamiento dentro del Instituto.

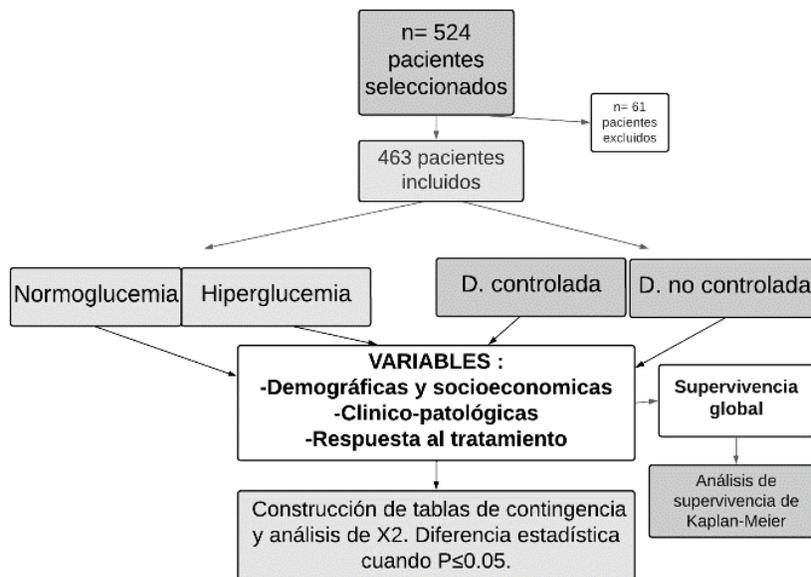


Diagrama de flujo de reclutamiento y muestreo

9.2 Recolección de la información

Diagnóstico de cáncer cérvicouterino

Se reconoció a una mujer con el diagnóstico de CaCu en base a su estudio histológico, si mostraba alguna de las siguientes características:

- 1) Epidermoide o de células escamosas
- 2) Adenocarcinoma.

- **Etapas histopatológica** tomando en cuenta la Estadificación FIGO del cáncer de cuello uterino (2018)
 - 1) I
 - 2) II
 - 3) III
 - 4) IV
- **Tratamiento** al que se sometieron las pacientes:
 - 1) Cirugía
 - 2) Radioterapia (braquiterapia, teleterapia)

3) Quimioterapia

- **Recurrencia**, detección de cáncer en el mismo sitio aun después del tratamiento:
 - 1) Presenta
 - 2) No presenta
- **Metástasis**, detección de cáncer en diferente sitio u órgano aun después del tratamiento:
 - 1) Presenta
 - 2) No presenta

Diagnóstico de Diabetes

Se considera una persona con *diagnóstico de diabetes* siempre y cuando a su ingreso al INCAN reporto tener diabetes.

Grupos de comparación

De acuerdo Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, cuando los valores de glucemia sérica con ayuno de 8 horas son iguales o superiores a 126 mg/dL se considera que la persona presenta diabetes.

Se formaron 4 grupos de mujeres con diagnóstico de CaCu, que difieren en su diagnóstico previo de diabetes tipo 2 y en sus concentraciones de glucosa (≥ 126 mg/dL):

1. **Normoglucémicas**; mujeres que informaron al ingreso al INCAN **no** tener diabetes mellitus tipo 2, y haber obtenido concentraciones de glucosa menores a 126 mg/dL en el análisis de sangre.
2. **Hiperglucémicas**; mujeres que informaron al ingreso al INCAN **no** tener diabetes mellitus tipo 2, y haber obtenido concentraciones de glucosa mayores a 126 mg/dL en el análisis de sangre.
3. **Diabétes controlada**; mujeres que informaron al ingreso al INCAN tener diabetes mellitus tipo 2, y haber obtenido concentraciones de glucosa menores a 126 mg/dL en el análisis de sangre.

4. **Diabétes no controlada**; mujeres que informaron al ingreso al INCAN tener diabetes mellitus tipo 2, y haber obtenido concentraciones de glucosa mayores a 126 mg/dL en el análisis de sangre.

Características sociodemográficas y económicas

Los parámetros de las características demográficas y socioeconómicas que se incluyeron son:

- **Región de origen**

A partir del estado político de origen de los pacientes, se formaron 2 grupos, Sur y Centro de acuerdo a las regiones geográficas establecidas por la ENSANUT.

Región	Estados
Centro	Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, Michoacan, Morelos, Nayarit, Queretaro, CDMX
Sur	Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Puebla, Tlaxcala, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz, Yucatan

- **Edad**, edad de la paciente en años hasta el mes de mayo del año 2022.
 - 1) Menor o igual a 55 años
 - 2) De 56 años en adelante
- **Estado civil**, de las pacientes tratadas se realizan 2 grupos:
 - 1) Casada, viuda y unión libre
 - 2) Divorciada y soltera
- **Ocupación**, Se realizan 3 grupos:
 - 1) Ama de casa
 - 2) Empleada (vendedor, comerciante, ayudante, educadora, trabajadora doméstica, estudiante)
 - 3) Desempleada
- **Escolaridad**, nivel máximo de estudios en el que se encuentran las pacientes, se clasifico en 3 grupos:

- 1) Analfabeta
- 2) Educación básica (primaria y secundaria)
- 3) Educación media superior y superior (preparatoria, carrera técnica, licenciatura trunca, licenciatura concluida)

Características clínicas

Los parámetros de las características clínicas que se incluyeron fueron:

- **Inicio de la vida sexual**, edad a la cual se inició la vida sexual:
 - 1) A los 17 años o menos
 - 2) De los 18 años en adelante
- **Número de partos**, número de hijos tomando en cuenta abortos tenidos.
 - 1) 3 hijos o menos
 - 2) 4 hijos o más
- **Índice de masa corporal**, medida de asociación entre el peso y la talla de las pacientes:
 - 1) ≤ 24.9 Kg/m² Peso normal
 - 2) ≥ 25 Kg/m² Sobrepeso
 - 3) ≥ 30 Kg/m² Obesidad

Análisis estadístico

El análisis de la información se realizó estratificando por el grupo de comparación. Los resultados se expresan como el porcentaje de la población evaluada. Se construyeron tablas de contingencia y la diferencia entre grupos se evaluó por una Chi-cuadrada, se utilizó el programa GraphPad Prism. Para considerar una diferencia significativa se consideró cuando se alcanzó el valor de $p \leq 0.05$. Análisis de supervivencia por método de Kaplan Meyer.

Toda la información utilizada cuenta con autorización por del Instituto Nacional de Cancerología, la cual se encuentra almacenada en el archivo electrónico, siendo utilizada de manera ética y respeto para la realización de esta investigación.

10. Resultados y discusión

En la última década se han realizado diversos estudios donde han observado la relación que existe entre la diabetes y el cáncer, sin embargo, aún no se llega a un resultado concluyente. El 13.8% de la población analizada son pacientes con diabetes. De las mujeres con diagnóstico de CaCu que reportaron no tener diabetes (n=399), 10% obtuvieron niveles de glucemia iguales o mayores da 126 mg/dL y, del grupo de mujeres que reportaron vivir con diabetes, 70.3% mostraron concentraciones superiores a 126 mg/dL. Estos resultados sugieren que esta población hiperglucémica ya tiene diabetes pero no ha sido diagnosticada, o podría desarrollar DM en un futuro no muy lejano si no es atendida a tiempo, y con respecto al grupo de las pacientes con diabetes, no controlada, ya que sus niveles de glucemia están por arriba de lo establecido por la NOM-015-SSA2-2010, estos resultados son preocupantes debido a que, a pesar de conocer su enfermedad, no están logrando controlar sus niveles de glucemia, lo que a la larga ocasionara no solo el desarrollo de complicaciones como neuropatía, retinopatía, enfermedades cardiovasculares y renales (*Rajeev Goyal, 2021*) si no también disminuirá considerablemente su calidad de vida (Tabla 1).

Tabla 1. Mujeres con diagnóstico de CaCu según diagnóstico de diabetes y niveles de glucemia

Diagnóstico de Diabetes			
No diabetes 86.2 % (399)		Diabetes 13.8% (64)	
Normoglucemia (≤ 126mg/dL)	Hiperglucemia (> 126mg/dL)	Diabetes controlada (≤ 126mg/dL)	Diabetes no controlada (>126mg/dL)
90.0 % (359)	10.0 % (40)	29.7% (19)	70.3 % (45)

N= 463 expedientes provenientes de mujeres con diagnóstico de CaCu.

De acuerdo con diversas investigaciones realizadas por el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2021. La situación económica y la región de procedencia de las mujeres, se pueden considerar factor de riesgo para CaCu debido a que los bajos ingresos y los lugares lejanos tienen poco o nulo acceso a los servicios básicos de salud, de igual forma la educación es otro factor importante, ya que las mujeres no asisten a realizarse el Papanicolau, el método de detección temprana del CaCu (*Instituto de Secretaria de Salud, 2019*) sumado a esto existen causas por las que las mujeres no acuden a realizarse pruebas de detección entre las que se encuentran: falta de conocimiento sobre la enfermedad, miedo al cáncer y los problemas relacionados al procedimiento como miedo, vergüenza, incomodidad y falta de tiempo; estos resultados han atribuido la responsabilidad de la enfermedad a las mujeres.

Al realizar el análisis de origen de las pacientes atendidas por CaCu dentro del Instituto Nacional de Cancerología, la mayor parte de ellas, sin importar su diagnóstico de diabetes y niveles de glucemia, más del 70% provienen de los estados colindantes a la Ciudad de México, como lo son el Estado de México, Hidalgo, Morelos, Puebla, Michoacán, Guerrero entre otros (Tabla 2). En lo referente a la edad de las pacientes, se encontró que, en su mayoría, las pacientes que desarrollan CaCu son mayores de 55 años, tal y como esta reportado en la literatura (American Cancer Society, 2020). Solo en el grupo de mujeres que no padecen diabetes, se identificó que la edad por arriba de los 56 años y las concentraciones de glucemia (normoglucemia e hiperglucemia) se relacionan significativamente. Con respecto al estado civil, más del 70% de ellas reportaron ser casadas, viudas o vivir en unión libre y en relación a su ocupación actual, la mayoría son amas de casa, seguidas por desempleadas y empleadas. De acuerdo con el censo y conteo de la población por la INEGI en el año 2020, 49% de la población mexicana cuenta con educación básica (Tabla 2). Todos estos factores tienen una repercusión en el poco o nulo conocimiento para informarse en el cuidado de la salud.

Tabla 2. Características socio-demográficas y económicas por grupo de comparación.

Características socio-demográficas y económicas						
No diabetes		Valor	Diabetes		Valor	
Normoglucemia ($\leq 126\text{mg/dL}$)	Hiperglucemia ($> 126\text{mg/dL}$)	p	Diabetes controlada ($\leq 126\text{mg/dL}$)	Diabetes no controlada ($>126\text{mg/dL}$)	p	
Región de origen						
Centro	73% (257)	73% (29)	0.989	68% (13)	87% (39)	0.088
Sur	27% (97)	27% (11)		32% (6)	13% (6)	
Edad (años)						
≤ 55	23% (84)	3% (1)	0.002	5% (1)	7% (3)	0.832
≥ 56	77% (275)	97% (39)		95% (18)	93% (42)	
Estado civil						
Casada	76% (270)	68% (27)	0.248	95% (18)	78% (35)	0.100
Viuda						
Unión libre						
Divorciada	24% (86)	32% (13)		5% (1)	22% (10)	
Soltera						
Ocupación						
Ama de casa	60% (215)	73% (29)	0.280	58% (11)	58% (26)	0.772
Empleada	16% (56)	13% (5)		16% (3)	22% (10)	
Desempleada	24% (88)	45% (6)		26% (5)	20% (9)	
Escolaridad						
Analfabeta	35% (125)	35% (14)	0.873	37% (7)	42% (19)	0.881
Educación básica	55% (198)	58% (23)		58% (11)	51% (23)	
Media superior y superior	10% (36)	7% (3)		5% (1)	7% (3)	

Los datos se presentan como n (%). Los valores de p indican diferencias entre los grupos Con diabetes y Sin diabetes, mediante prueba de chi-cuadrada.

Como se mencionó, los factores de riesgo son definidos como aquellas características que de manera ambiental o endógena anteceden al comienzo de la enfermedad y/o se halla asociada con el deterioro de la misma. En la tabla 3 se presenta la distribución de los factores de riesgo que analizamos en este estudio por grupo de comparación. El 60% de las pacientes iniciaron su vida sexual antes de los 17 años, no se encontraron diferencias significativas en este parámetro en ninguno de los grupos estudiados. Con lo que respecta al número de partos se encontró que más del 30% de las pacientes estudiadas tuvieron más de 4 hijos en

los diferentes grupos analizados, este parámetro si alcanzó diferencias significativas tanto en el grupo de las pacientes No diabéticas como en el grupo de las pacientes diabéticas.

En relación con el índice de masa corporal, medida de asociación entre el peso y la talla de las pacientes (*OPS/OMS, 2020*), se ha reportado una relación con la obesidad y la diabetes. Según datos del INEGI, más del 70% de la población adulta en nuestro país tiene sobrepeso y obesidad (*INEGI, 2020*). Se considera que un adulto saludable tiene un índice de masa corporal (IMC) de entre los 18,5 y 24,9 kg/m², cuando tiene sobrepeso tiene un IMC de entre los 25 y 29,9 kg/m² y es obeso si posee un IMC superior a 30 kg/m². Algunas investigaciones han demostrado una relación entre la obesidad y la diabetes. De este modo, el aumento del IMC se asocia con un mayor riesgo de sufrir diabetes, así como, la obesidad abdominal se ha convertido en un factor predictivo fiable de sufrir esta enfermedad (*OPS/OMS, 2020*). De acuerdo a los resultados obtenidos se observó que existe diferencia significativa en el grupo de las pacientes con diabetes, donde 88% de las mujeres mostraron control en su diabetes en base a los niveles de glicemia y 61% descontrol. El tipo celular de CaCu en el que se encuentra la población analizada, predomina el de tipo escamoso, con frecuencia de 79% o mas en todos los grupos, debido a que es el más común que se encuentra, a diferencia del tipo adenocarcinoma, que es más agresivo y difícil de tratar; en los estadios de acuerdo con la clasificación de la FIGO, de 4 etapas histopatológicas, la mayoría de las pacientes se encuentra en estadio II, lo cual es considerado como una etapa localmente avanzado ya que CaCu invade más allá del útero y afecta a los dos tercios superiores de la vagina con dimensiones de carcinoma invasivo >4 cm (*FIGO, 2021*). Con respecto al tratamiento al que son sometidas las pacientes, y tomando en cuenta los diferentes tipos: quimioterapia, radioterapia, braquiterapia y cirugía no se observan diferencias significativas en ninguno de los grupos analizados, lo que nos indica que la elección del tipo de tratamiento que se les da a las pacientes es en base a la estadificación del tumor, sin considerar sus niveles de glucemia.

La recurrencia se define como la detección de cáncer después del tratamiento, y después que pasa un periodo de tiempo en el que no se pudo detectar. El cáncer

recurrente puede regresar en el mismo lugar que comenzó, o regresa en otra parte del cuerpo (*American Cancer Society, 2019*); en este estudio se observó que la presencia de hiperglucemia y/o diabetes no influye en este parámetro, por lo que no se encontraron diferencias significativas, pero podemos observar que entre el 11% y 16% de cada grupo presenta recurrencia después de ser sometidas al tratamiento.

Tabla 3. Características clínicas de las pacientes por grupo de comparación.

	Parámetros clínicos y paraclínicos					
	No diabetes		Valor p	Diabetes		Valor p
	Normoglucemia ($\leq 126\text{mg/dL}$)	Hiperglucemia ($> 126\text{mg/dL}$)		Diabetes controlada ($\leq 126\text{mg/dL}$)	Diabetes no controlada ($> 126\text{mg/dL}$)	
Inicio de la vida sexual (edad)						
≤ 17 años	67% (193)	70% (21)	0.721	64% (9)	65% (22)	0.978
≥ 18 años	33% (96)	30% (9)		36% (5)	35% (12)	
Número de partos						
≤ 3 hijos	69% (244)	45% (18)	0.002	47% (8)	76% (34)	0.032
≥ 4 hijos	31% (109)	55% (22)		53% (9)	24% (11)	
Índice de masa corporal (kg/m^2)						
≤ 24.9	45% (157)	42% (116)	0.897	12% (2)	39% (17)	0.046
≥ 25	34% (117)	34% (13)		38% (6)	41% (18)	
≥ 30	21% (72)	24% (9)		50% (8)	20% (9)	
Tipo celular						
Escamoso	83% (293)	87% (34)	0.506	79% (15)	84% (37)	0.622
Adenocarcinoma	17% (60)	13% (5)		21% (4)	16% (7)	
Etapas histopatológicas						
I	20% (65)	13% (5)	0.873	47% (8)	25% (11)	0.192
II	44% (147)	45% (17)		29% (5)	52% (23)	
III	23% (76)	24% (3)		8% (3)	9% (4)	
IV	13% (42)	18% (7)		6% (1)	14% (6)	
Tratamiento						
Cirugía	17% (56)	22% (8)	0.670	29% (5)	26% (11)	0.323
Radioterapia	42% (147)	35% (13)		53% (9)	37% (16)	
Quimioterapia	41% (133)	43% (16)		18% (3)	37% (16)	
Recurrencia						
No presenta	84% (283)	84% (31)	0.976	84% (16)	89% (40)	0.605
Presenta	16% (54)	16% (6)		16% (3)	11% (5)	

Los datos se presentan como n (%). Los valores de *p* indican diferencias entre los grupos Con diabetes y Sin diabetes, mediante prueba de chi-cuadrada.

La obesidad, diabetes y el síndrome metabólico, son enfermedades interrelacionadas que comparten mecanismos de aparición y evolución, que con frecuencia se van combinando y ocasionan complicaciones cardiovasculares. El Síndrome Metabólico (MetS) puede estar relacionado con los niveles de Índice de masa corporal (IMC) elevados, ya que este es un grupo de factores de riesgo como lo es la obesidad, hiperglucemia, niveles elevados de triacilglicéridos, hipertensión, entre otros. Los componentes individuales de MetS de obesidad, presión arterial y triacilglicéridos séricos elevados se correlacionaron con una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino (*Da Yong Lee; 2020*). Las mujeres con MetS tendrían un mayor riesgo de padecer cáncer de cuello uterino en comparación con las mujeres sin MetS. En el aspecto fisiopatológico, se ha informado que los estrógenos, las adipocinas y las citocinas se correlacionan con el cáncer de cuello uterino, lo que sugiere que los componentes del MetS podrían actuar como cofactores en la carcinogénesis del carcinoma de cuello uterino. Estas asociaciones anteriores respaldan el creciente cuerpo de evidencia de que existe una correlación fisiopatológica entre los trastornos metabólicos observados en MetS y la carcinogénesis del cáncer de cuello uterino. (*Da Yong Lee; 2020*)

El gráfico 1 representa el IMC de las pacientes, distribuidas en los diferentes estadios, se marca una línea roja en el gráfico para indicar la medida de 25 Kg/m², punto de corte considerado para sobrepeso u obesidad. Se observa como solo el grupo de pacientes Sin diabetes y normoglucemicas presentan un IMC más cercano al saludable, en comparación con los otros grupos, donde las pacientes con diabetes presentan mayor IMC, principalmente en estadio I y II.

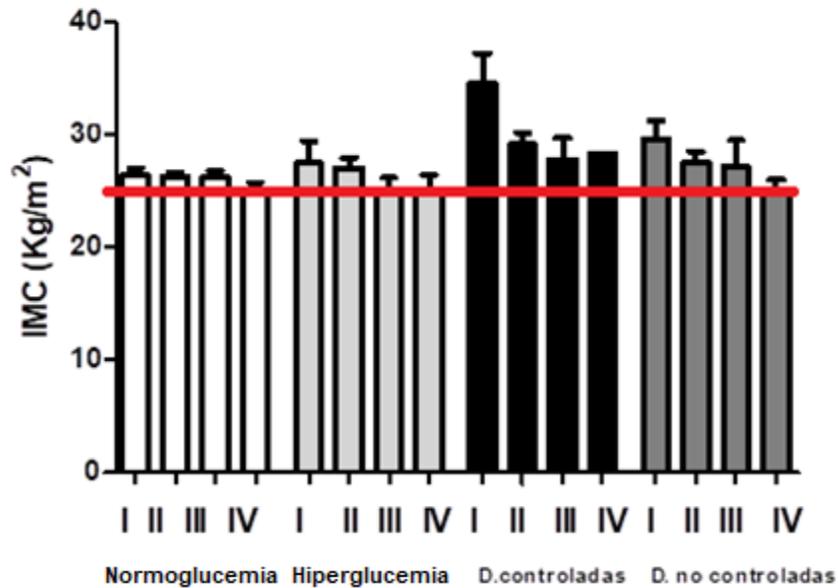


Grafico 1. IMC en pacientes con CaCu

En el gráfico 2 se observan los niveles de glucosa de los diferentes grupos de pacientes analizadas de acuerdo a su nivel de estadificación, se encontró que las pacientes hipergluccémicas y Con diabetes no controladas, los niveles de glucemia más elevados se presentan en los estadios avanzados. Reportes en la literatura han relacionado los mecanismos fisiopatológicos de la hipergluccemia y la hiperinsulinemia en pacientes con DM2, cuando se reduce la producción hepática de la proteína de unión a IGF-1 y se aumentan los niveles de IGF-1 libre en pacientes con DM2 hay una sobreexpresión de IGF-1R en las células lo que activa el eje del IGF provocando proliferación en las células lo que ocasiona un mal pronóstico para las pacientes. (Anastasi, E, 2018). En el gráfico 3 se muestra la edad de las pacientes en función al estadio de su enfermedad, se encontró que la edad de las pacientes es mayor en estadios avanzados, lo que disminuye la probabilidad de supervivencia en estas pacientes.

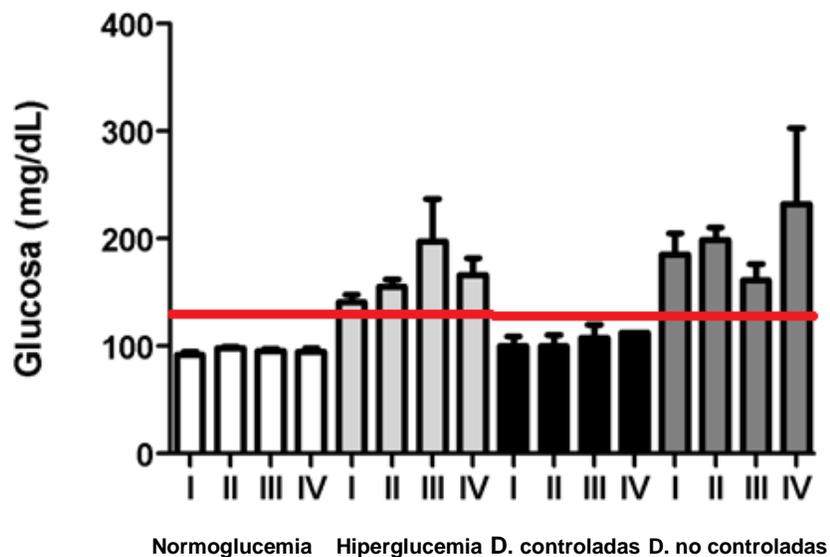


Grafico 2. Niveles de glucemia

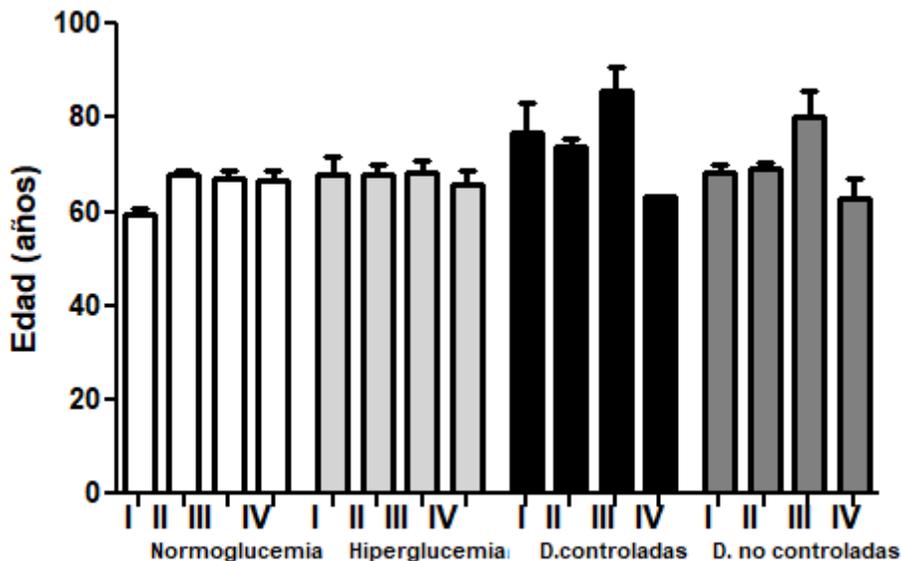


Grafico 3. Edad de las pacientes

En los gráficos 4 y 5 se representan las frecuencias de mortalidad y metástasis que presentan cada uno de los grupos. Con lo que respecta a la mortalidad, en el gráfico 4, se observa una clara tendencia de aumento en el porcentaje de fallecimientos en

las pacientes en los grupos cuyos niveles de glucemia están descontrolados (tanto en el grupo de pacientes con y sin diabetes. Estos resultados nos indican que, es la hiperglucemia lo que está deteriorando la salud de las pacientes, más que la diabetes. Resultados similares se observaron cuando se realizó el análisis del desarrollo de metástasis, hay un ligero aumento en las pacientes de los grupos de pacientes hiperglucémicas y diabéticas no controladas que presentan metástasis después del tratamiento.

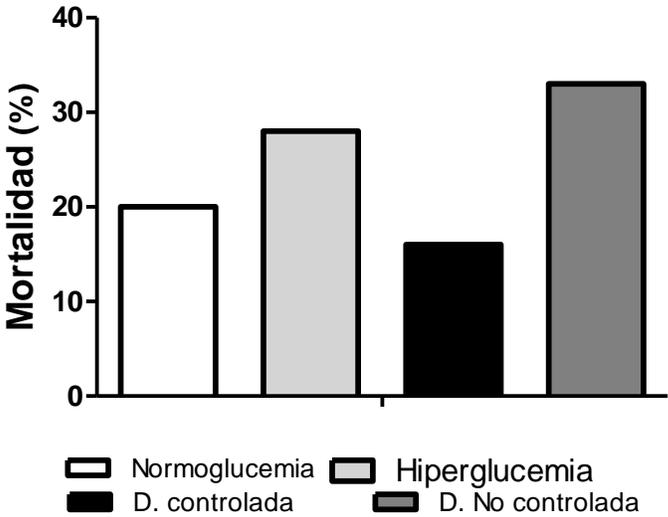


Grafico 4. Mortalidad en pacientes

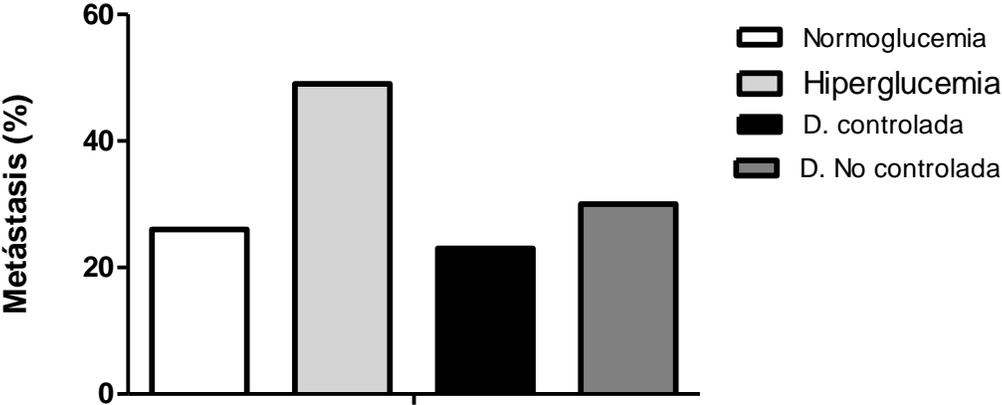


Grafico 5. Metástasis en pacientes

De acuerdo con un estudio realizado en pacientes de Tailandia, en el que se evalúa la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y resultados oncológicos en pacientes con CaCu en estadios tempranos; se encuentra que las pacientes en estadios tempranos y con DM2 tenían una supervivencia global disminuida al controlar las condiciones comórbidas, como la obesidad y otros factores clínicopatológicos. Por lo cual se argumenta que existen diferentes mecanismos que asocian la influencia de la DM en la incidencia y progresión del cáncer y que aún se desconocen (*Jiamset y Hanprasertpong, 2016*).

Sin embargo, existen varias explicaciones posibles para la asociación de DM y cáncer. En primer lugar las pacientes con DM2 tienen una sensibilidad a la insulina reducida con hiperinsulinemia compensatoria con un nivel elevado de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) circulante. Ya que se sabe que el IGF-1 estimula la proliferación celular en muchos órganos, incluido el cuello uterino, y desempeña un papel importante en el desarrollo y la metástasis del cáncer. (*Jiamset y Hanprasertpong, 2016*).

En segundo lugar, la hiperglucemia en pacientes con DM tipo 2 puede desempeñar un papel importante en la progresión del tumor, lo que promueve el daño del ADN y activa diferentes vías de señalización significativamente asociadas con la tumorigénesis y la metástasis. La hiperglucemia puede ser responsable del suministro excesivo de glucosa a las células cancerosas, la resistencia a la apoptosis y la resistencia de las células tumorales a la terapia (*Jiamset y Hanprasertpong, 2016*).

En tercer lugar, las pacientes con DM tipo 2 tenían un IMC significativamente mayor que las pacientes sin DM tipo 2. Esto refleja una mayor cantidad de tejido adiposo visceral. El tejido adiposo produce muchas citoquinas, principalmente interleuquina 6. Esto juega un papel causal en la regulación de la actividad mitogénica. El tejido adiposo produce ácidos grasos libres, proteína quimioatrayente de monocitos, factor de necrosis tumoral α e inhibidor del factor activador del plasminógeno 1. Cada uno

de estos factores podría desempeñar un papel etiológico en la regulación de la transformación maligna o la progresión del cáncer (Jiamset y Hanprasertpong, 2016).

Dentro del análisis de la información recabada se realiza grafico de supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier. La supervivencia global del grupo de pacientes diabéticas no controladas muestra una tendencia a ser menor (11.9 años) que en las pacientes con diabetes controladas y euglicémicas (14.1, 14.5 años) esto mediante el análisis de la media de supervivencia, donde se obtuvo que las pacientes hiperglicémicas tienen una supervivencia de 12.8 años. Con todo esto podemos notar que el grupo de las pacientes con diabetes no controlada tiene un tiempo de supervivencia menor, esto siendo consecuencia de la calidad de vida que llevaron, la poca o nula atención médica con respecto al control de los niveles de glucosa, además de considerar la asociación que puede darse entre ambas comorbilidades como lo es el IGF-1 el cual estimula la proliferación celular y pueda desarrollar metástasis.

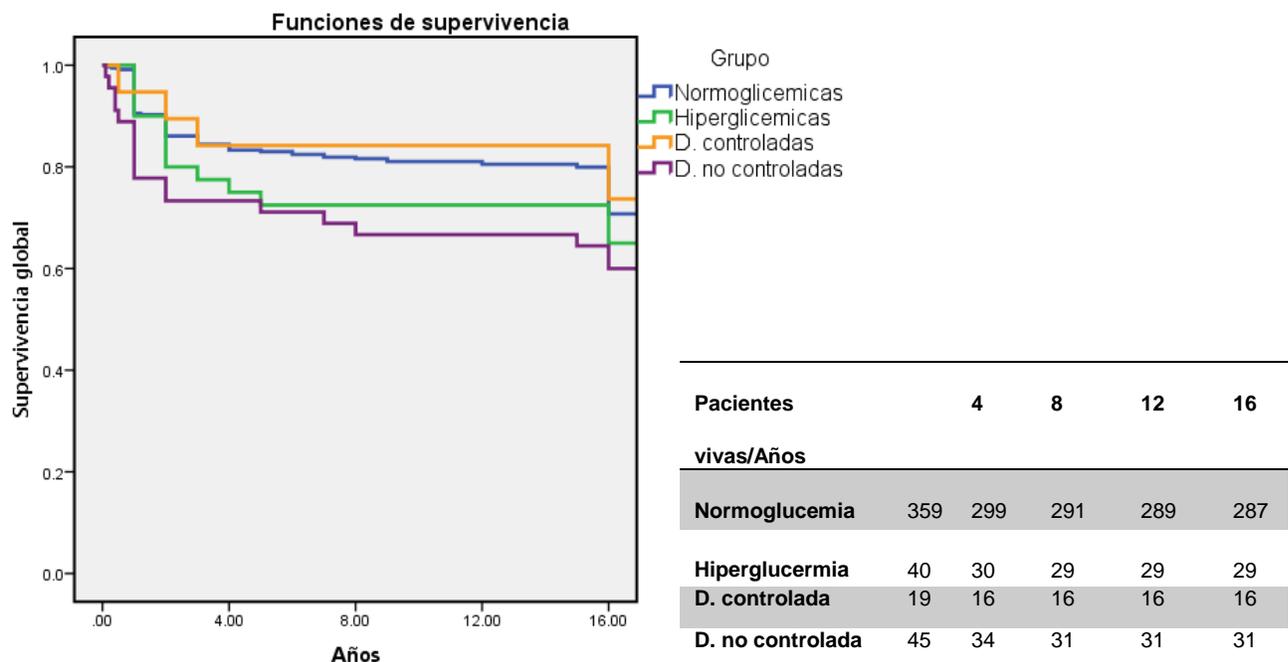


Grafico 6. Supervivencia global

Grupo	Estimación	Error estándar	Media	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Normoglucemia	14.103	.308	13.500	14.706
Hiperglucemia	12.850	1.058	10.776	14.924
D. controlada	14.500	1.298	11.955	17.045
D. no controlada	11.924	1.076	9.815	14.034
Global	13.800	.282	13.247	14.352

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.471	3	0.215
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5.255	3	0.154
Tarone-Ware	4.863	3	0.182

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Grupo.

Dentro de nuestros objetivos se planteó realizar una estimación de la supervivencia libre de progresión la cual no fue posible determinar debido a que no se contaba con datos necesarios para realizar el análisis, por lo que se realizan gráficos para dar a conocer la presencia de recurrencia. En los gráficos 7 y 8, se puede observar el número de pacientes que presentaron recurrencia después del tratamiento en cada uno de los grupos evaluados, la mayor parte de las pacientes normoglucémicas no presentan recurrencia. Sin embargo en el grupo de las pacientes diabéticas no controladas se observa que aunque el número de pacientes es menor la mayoría si recurre en cáncer, como ya se había mencionado la recurrencia es la presencia de cáncer después del tratamiento considerando que este se puede desarrollar en el mismo sitio de origen o en alguna otra parte del

cuerpo, de acuerdo a la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes, la recurrencia se presenta nuevamente en el cuello uterino o zonas cercanas a este (Grafico 7).

En el Grafico 8 se muestran a las pacientes que presentaron recurrencia después del tratamiento y son sometidas nuevamente a tratamiento para erradicar y eliminar la presencia de cáncer, lo que se observa es que, en cada uno de los grupos es muy bajo el número de las pacientes que salen de la recurrencia. Sin embargo, nos permite observa que el grupo de las pacientes normoglucémicas tiene más pacientes que pueden salir de la recurrencia en comparación con los otros grupos estudiados.

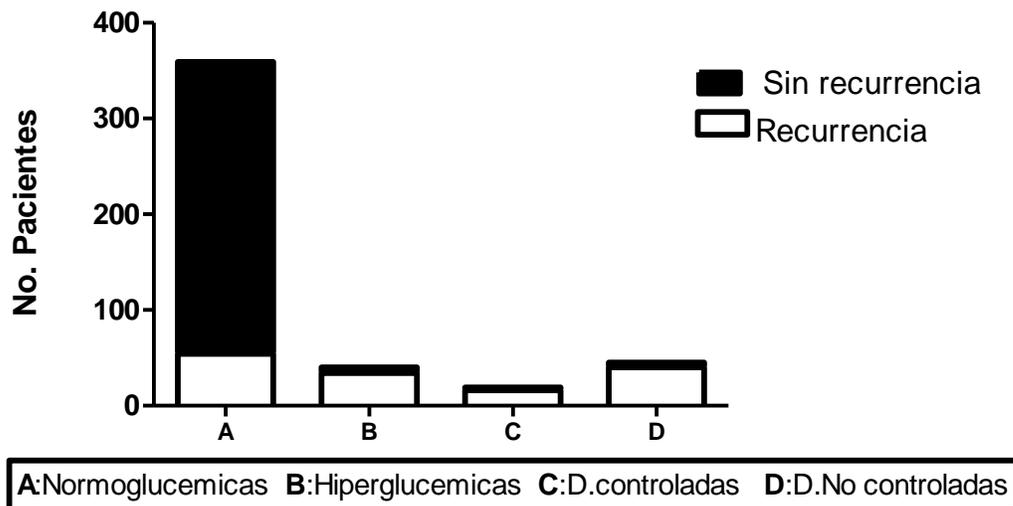


Grafico 7. Recurrencia en pacientes con CaCu

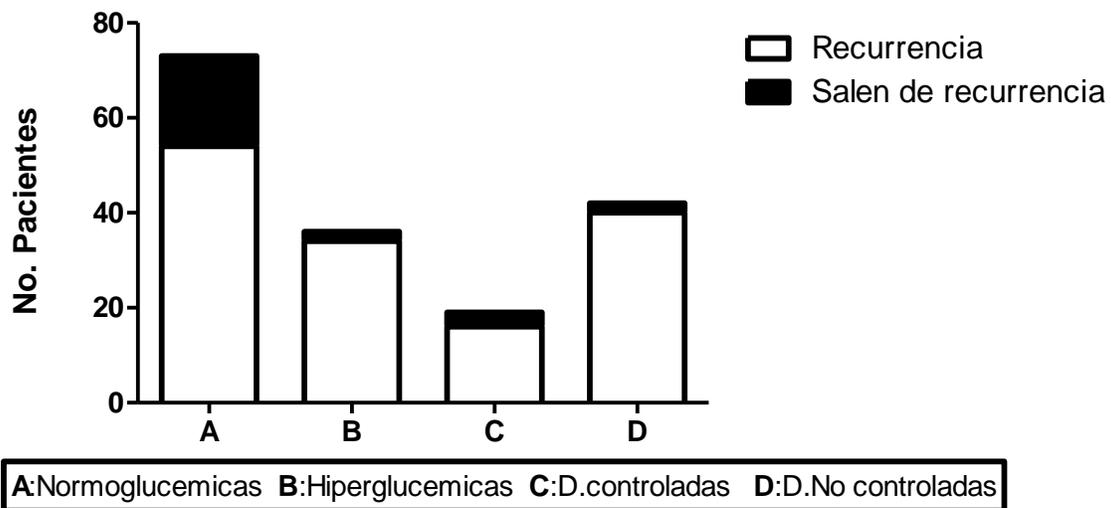


Grafico 8. Pacientes que salen de recurrencia

Con los resultados presentados a lo largo del proyecto podemos observar que el grupo de las pacientes con diabetes no controlada e hiperglucemia, presentan mayor deterioro en las pacientes analizadas. Ambos grupos de estudio presentan en común niveles elevados de glucosa, las cuales no mantienen un control de ellos, lo cual es un factor pronóstico para CaCu, además de considerar que sean pacientes mayores, con IMC alto, o alguna condición comórbida, los cuales son factores de riesgo para la DM, además de propiciar efecto negativo en la estadificación y el tipo de cáncer.

Desafortunadamente no se realiza el análisis de hemoglobina glicosilada en las pacientes diabéticas, este parámetro bioquímico realizado en sangre es un marcador más eficaz y preciso que indica si el paciente ha tenido buenos hábitos en su control de la glucemia. Existen varias explicaciones para asociar la DM con un deterioro en la supervivencia en pacientes con CaCu, el buen control de su DM podría haber sido un factor que alargue la vida de un paciente. Sin embargo, se necesitan más estudios con tamaños de muestra más grandes para asegurar el papel pronóstico de la diabetes e hiperglicemia en pacientes que reciben diferentes tipos de tratamientos y que se encuentran en diferentes estadios clínicos.

Conclusión

Los niveles elevados de glucosa, en pacientes con DM2 no controlada e hiperglucemia, en pacientes mexicanas con cáncer de cuello uterino se asocian a una supervivencia baja en comparación con pacientes normoglucémicas. Lo que sugiere que los médicos deberían de monitorear y tratar de mantener los niveles de glucosa normales a las pacientes hiperglucémicas para alargar su supervivencia.

Referencias

- Duarte MJ, Romero Fs, et al, Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? Med Int Méx.2016, p, 318-319
- Chavarro Nelly et al, Cancer cervicouterino. Radiología México, 2009 p. 61-79
- Olusola Patti, Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities, Cells, 2019
- Cynthia Villarreal-Garza et al, Impact of Diabetes and Hyperglycemia on Survival in Advanced Breast Cancer Patients, Hindawi Publishing Corporation.2012
- Jeong In Choi et al, Does diabetes mellitus have an impact on the prognosis for patients with cervical cancer? Gynecologic Oncology, Republic of Korea 2015, p, 319-323
- Jiamset.Ingporn, Impact of diabetes mellitus on oncological outcomes after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2016
- Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. 2022 Jun 19. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- Navarro-Meza M, Martínez-Rivera MG, Santoyo-Telles F, et al. Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(12):771-778.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus
- Miller, E.A., Pinsky, P.F. Cervical cancer screening and predictors of screening by diabetes status. Cancer Causes Control 33, 1305–1312 (2022).
- Anastasi, E., Filardi, T., Tartaglione, S., Lenzi, A., Angeloni, A. & Morano, S. (2018). Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory

overview. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(9), 1413-1425.

- Gillani, S.W., Zaghloul, H.A., Ansari, I.A. et al. Multivariate Analysis on the Effects of Diabetes and related Clinical Parameters on Cervical Cancer Survival Probability. *Sci Rep* 9, 1084 (2019).
- Chen, Shu MS; Tao, Miaomiao MS; Zhao, Lingqiong MS; Zhang, Xianquan MD*. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 96(40):p e7981, October 2017.
- Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2020 Dec 31;32(6):720-728.
- Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
- Neerja Bhatla, Daisuke Aoki, Daya Nand Sharma, Rengaswamy Sankaranarayanan: Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* Oct,2021.
- Seiden MV. Tumores ginecológicos. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AF, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 18va. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012: p. 814-5
- Organización Mundial de la Salud, OMS. *Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice*. 2021
- Vrachnis N, Iavazzo C, Iliodromiti Z, Sifakis S, Alexandrou A, Siristatidis C, Grigoriadis C, Botsis D, Creatsas G. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives. *Arch Gynecol Obstet.* 2016, p. 239-46.
- Secretaria de Salud, Hoja de datos sobre cáncer de cuello uterino 2019
- American Cancer Society, ACS. *Prevención y detección temprana del cáncer cervicouterino*. 2019

- National Cancer Institute, NCI. Significado de los cambios en el cuello uterino. Guía para la salud de la mujer, 2021
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT. Diabetes mellitus, 2018
- INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes, noviembre 2021
- Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Día Mundial de la Diabetes 2020