



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE BRAQUITERAPIA DE ALTA
TASA DE DOSIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE CERVIX
ESTADIO IIB EN RELACIÓN AL GRADO DE ANEMIA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

2017

**PRESENTADA POR
INDRANIT REVILLA COZ**

ASESOR

DRA. GEZEL RAQUEL VASQUEZ JIMENEZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
RADIOTERAPIA**

LIMA – PERÚ

2019



Reconocimiento - No comercial
CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE BRAQUITERAPIA DE
ALTA TASA DE DOSIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE
CERVIX ESTADIO IIB EN RELACIÓN AL GRADO DE ANEMIA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
2017**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR
INDRANIT REVILLA COZ**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VASQUEZ JIMENEZ**

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	13
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	15
3.1 Formulación de la hipótesis	15
3.2 Variables y su operacionalización	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	17
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	18
CRONOGRAMA	19
PRESUPUESTO	20
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

Según registros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), más de 56 000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino, cada año, en Latinoamérica y el Caribe y más de 28 000 mueren, número que asciende a 72 000 y 34 000 respectivamente si se incluye a Estados Unidos y Canadá (1).

El cáncer del cuello uterino es la primera causa de mortalidad por neoplasias malignas en las mujeres de Latinoamérica entre los 20 y los 40 años de edad y la tercera entre las causas de mortalidad, por cáncer en las mujeres, siendo solo superada, por el cáncer de mama y de pulmón.

De acuerdo con el último informe del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la Organización Mundial de Salud (Globocan 2018), en el Perú, el cáncer el cancer de cérvix, ocupa el segundo puesto, entre las neoplasias que más casos presenta por año en las mujeres. Solo en el 2018 presentó 4103 nuevos casos y originó la muerte de 1836 mujeres (2).

Los datos epidemiológicos de cáncer de Lima Metropolitana, informa entre las mujeres, durante el ciclo 2010-2012, el cáncer de cérvix, ocupó el segundo lugar en frecuencia. Se registraron 3163 nuevos casos, y una tasa de incidencia estandarizada de 21,1 casos por 100 000. Asimismo, representó el 9.6% de todas las neoplasias en mujeres (3).

Adicionalmente, se registró 1201 muertos por cáncer de cérvix, en el ciclo 2010-2012, con una tasa de mortalidad de 8,0 por 100 000 mujeres.

La casuística del INEN revela que entre el 2000-2017 se han recibido en promedio 1600 casos nuevos de cáncer de cuello uterino infiltrante, siendo los estadios II y III los predominantes en frecuencia. La confirmación histológica fue del 89% y el carcinoma de células escamosas el tipo histológico más frecuente, siendo un problema de salud pública, y uno de los principales inconvenientes es el diagnóstico tardío, como consecuencia de las falencias del sistema de salud

y desconocimiento de la población. Esto nos lleva a un costo de tratamiento más elevado y a resultados sub óptimos con impacto negativo en la supervivencia de las pacientes (4). El manejo de las pacientes con cáncer de cérvix, con etapas II y III, tiene como tratamiento de elección el tratamiento concurrente con radioterapia y quimioterapia seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis.

En los pacientes con diagnóstico de cáncer la anemia es un hecho frecuente, en el estudio ECAS (European Cancer Anemia Survey) el 72% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos presentarán anemia en algún momento de la enfermedad desde el diagnóstico (5).

En el Perú, de acuerdo al último reporte de la encuesta demográfica y de Salud Familiar (ENDES), el 21% de mujeres en edad reproductiva, sufren de anemia (6). La anemia se presenta con frecuencia en pacientes con cáncer, especialmente en los que presentan enfermedad avanzada o se encuentran sometidos a regímenes de quimioterapia, siendo absolutamente necesario identificar las causas de la anemia antes de una planificación terapéutica.

La hipoxia induce resistencia al tratamiento con radioterapia, siendo motivo de estudio por décadas. La hipoxia influye sobre el control tumoral y el nivel de hemoglobina, una de las evidencias indirectas es su influencia en la respuesta al tratamiento con radioterapia (7).

La anemia y su relación con el cáncer tiene una etiología multifactorial en relación al propio proceso oncológico o tratamientos como son la quimioterapia o la radioterapia, asimismo; alteraciones sobre el metabolismo del hierro, reducción de células progenitoras, aumento de citosinas inflamatorias, hemólisis, pacientes con carga tumoral importante y déficit de eritropoyetina (8).

Este estudio analiza la respuesta al tratamiento con radioterapia y braquiterapia en mujeres con cáncer de cérvix, atendidas en el INEN, en el departamento de Radioterapia, evaluando los valores de hemoglobina de las pacientes, los cuales reflejarán el grado de anemia de las pacientes antes del inicio del tratamiento así

como durante el tratamiento, ya sea, por causas inherentes a cada paciente o al tratamiento, los cuales nos ayudaran a la toma de decisiones terapeuticas optimas para la mejora de nuestra práctica clínica.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix EC IIB en relación al grado de anemia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2017?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la respuesta al tratamiento con braquiterapia de alta dosis en relacion al grado de anemia en pacientes con cáncer de cérvix EC IIB en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas durante el 2017.

Objetivos específicos

Conocer el nivel de anemia en las pacientes con cáncer de cérvix EC IIB que serán sometidas a braquiterapia de alta tasa de dosis.

Valorar la efectividad del tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con NM de cérvix IIB.

Identificar los factores pronósticos relacionados al tratamiento con Braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con NM de cérvix EC IIB.

1.4 Justificación

Los resultados del presente estudio determinarán si las pacientes con cáncer de cuello uterino, se ven beneficiadas al mejorar el valor de la hemoglobina previa al tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis.

Estos resultados nos permitirán valorar la respuesta a nivel local, la cual se traduce en una reducción y/o eliminación de la lesión tumoral a nivel del cuello

uterino, pudiendo así estandarizar nuestros procedimientos y optimizar resultados en beneficio de nuestras pacientes.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio cuenta con el permiso institucional para su realización, investigadores capacitados en el tema de estudio y con la tecnología necesaria para su elaboración.

El presente estudio cuenta con el apoyo logístico así como con los recursos humanos necesarios para ejecutarlo. Se dispone de recursos económicos y materiales suficientes para cubrir el desarrollo de la investigación. De la misma manera, se cuenta con una cantidad importante de pacientes elegibles para su estudio. La muestra de estudio se tomará de las historias clínicas de las pacientes. No existe impedimento ético para la obtención de información ni conflicto de intereses.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Bayo E et al., en 2004, realizaron una investigación cuyo objetivo principal consistió en analizar la incidencia y prevalencia de la anemia previos y durante la irradiación y la influencia del la radioterapia en la anemia según el momento de su presentación, para lo cual, realizaron un estudio observacional prospectivo multicéntrico, observaron 472 pacientes con cáncer efectuando controles hematológicos previos a la irradiación, al comenzar el tratamiento y cada dos semanas, hasta el final del tratamiento, para detectar la presencia de anemia. Entre los hallazgos obtuvieron que, el 28% de los pacientes, inicialmente tenían anemia y el 27% desarrolló anemia, durante el curso de la radioterapia y un 40% de los pacientes con cáncer, recibieron eritropoyetina en algún momento del estudio, incrementándose los niveles de Hb en aproximadamente 2 g/dl. En los pacientes que no recibieron eritropoyetina la anemia aumento durante la radioterapia y llegaron a la conclusión que existe una alta incidencia y prevalencia de anemia en los enfermos que son sometidos a radioterapia, siendo fundamental por la implicación pronostica a largo plazo. Asimismo, la eritropoyetina es un fármaco eficaz para corregir la anemia, independientemente del momento en que se realice la aplicación (9).

Sundfor K et al., en 2000, realizaron una investigación cuyo objetivo consistió en conocer los resultados del tratamiento del cáncer de cuello uterino y sus correlación con la oxigenación y vascularización del tumor antes del tratamiento, para lo cual estudiaron, 40 pacientes con carcinoma de células escamosas del cuello uterino se incluyeron en el estudio. Los criterios de inclusión requerían que el diámetro más grande del tumor primario, determinado por imágenes de resonancia magnética, fue de 2 cm o más; los pacientes tenían menos de 70 años de edad; y los pacientes se reunieron en función de los criterios de anestesia ASA I o ASA II. Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia. La radioterapia se administró con intención curativa como irradiación externa y braquiterapia endocavitaria. La irradiación externa fue entregada con un acelerador lineal y la dosis total fue de 50 Gy, administrada a la región pélvica con una técnica de caja de cuatro campos diariamente en fracciones de 2 Gy.

La braquiterapia fue entregada en alta tasa de dosis de 29 ± 34 Gy con Iridio192. Entre los hallazgos obtuvieron que las probabilidades de control locoregional, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global no fueron significativamente peores para los pacientes con densidades de microvasos intratumorales superiores el valor medio que para aquellos con microvasos intratumorales con densidades por debajo del valor medio y llegaron a la conclusión que cuanto más baja es la pO₂ en el tumor primario, más pobre es el resultado del tratamiento del cáncer de cérvix (fracción hipóxica; pO₂ <5 mmHg) y (sub volumen hipóxico pO₂ <5 mmHg), identificándolos como factores pronósticos importantes para el control locoregional (10).

Dische S et al., en 1991, realizaron una investigación cuyo objetivo consistió en investigar la relación entre anemia y respuesta a la radioterapia, para lo cual, realizaron una revisión de la literatura de 25 series de casos en los que se ha buscado un efecto de anemia, se ha encontrado una influencia adversa la cual muestra evidencia de un pronóstico deteriorado para pacientes anémicos en comparación con pacientes aparentemente similares, pero no anémicos, tratados con radioterapia para tumores en varios sitios y llegaron a la conclusión que algunos de los efectos adversos observados pueden ser debido a una enfermedad más avanzada, la evidencia sugiere que la radioresistencia debida a la hipoxia explica gran parte del deterioro de la respuesta observada y existe evidencia suficiente para guiar al oncólogo radioterapeuta a corregir la anemia antes de la curación, así mismo, se deberán tener más estudios aleatorizados para determinar qué tan alto debe ser el valor de la hemoglobina, la evidencia sugiere que 10 g/dl es demasiado bajo; sin embargo, es un patrón complejo que exige un mayor análisis(11).

Caro J et al., en 2001, realizaron una revisión exhaustiva de la literatura utilizando la base de datos MEDLINE, cuyo objetivo consistió en revisar sistemáticamente, resumir y obtener una estimación general del efecto de la anemia sobre la supervivencia en pacientes con enfermedad maligna, para lo cual incluyeron 60 documentos que informaron la supervivencia de pacientes con cáncer de acuerdo con los niveles de hemoglobina o la presencia de anemia, el 25% estaba relacionado con pacientes con carcinoma de pulmón, el 17% estaba

relacionado con pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, el 12% estaba relacionado con pacientes con mieloma múltiple, el 10% estaba relacionado con pacientes con carcinoma de próstata, el 8% estaba relacionado con pacientes con carcinoma cérvico uterino, 7% relacionado con pacientes con leucemia, 5% relacionado con pacientes con linfoma y 16% relacionado con pacientes con otros tipos de tumores malignos. Entre los hallazgos obtuvieron que el riesgo relativo de muerte aumentó en un 19% (IC del 95%, 10-29%) en pacientes anémicos con carcinoma de pulmón, en un 75% (37-123%) de cabeza y cuello, en un 47% (21 -78%) de próstata, y en 67% (30-113%) con linfoma y un aumento general estimado del riesgo fue del 65% (54-77%) y llegaron a la conclusión que, la anemia se asocia con tiempos de supervivencia más cortos para pacientes con carcinoma de pulmón, de cérvico uterino, de cabeza y cuello, de próstata, linfoma y mieloma múltiple(12).

Fyles A et al., en 2000, realizaron una investigación cuyo objetivo consistió en conocer el impacto de la anemia en el flujo sanguíneo del tumor y la hipoxia en modelos animales y tumores humanos, para lo cual examinaron la relación entre la anemia y la hipoxia y el resultado del tratamiento, asimismo el impacto de la transfusión sobre la hipoxia tumoral y el resultado del tratamiento en el cáncer de cuello uterino. Entre los hallazgos obtuvieron que la anemia puede resultar en una reducción significativa en el suministro de oxígeno a los tumores, pero los mecanismos compensatorios reducen el impacto en la oxigenación del tumor, asociando a la anemia con un resultado de tratamiento inferior en el cáncer de cuello uterino, pero los niveles de hemoglobina antes y durante el tratamiento están fuertemente correlacionados con el tamaño del tumor, y esto puede explicar el impacto pronóstico de la anemia, la transfusión y la eritropoyetina mejoran la hipoxia en solo una proporción de pacientes anémicos y llegaron a la conclusión que la relación entre anemia, hipoxia, transfusión y el resultado del tratamiento son complejas y se requieren más estudios de la anemia como factor pronóstico independiente (13).

Grogan M et al., en 1999, realizaron una investigación cuyo objetivo consistió en examinar el impacto de la anemia y la transfusión de sangre en 605 pacientes con carcinoma de cuello uterino tratados con radioterapia en 7 centros en

Canadá. Entre los hallazgos que obtuvieron que la radioterapia y la transfusión de sangre se correlacionaron significativamente con el control local, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en el análisis univariado. La supervivencia a 5 años fue del 74% para pacientes con una Hb \geq 120 g/l, 52% para pacientes con niveles de Hb 110-119 g/l, y 45% para pacientes con niveles de Hb $<$ 110 g/l ($P < 0,0001$). Hubo una reducción significativa tanto en la recurrencia pélvica como a distancia ($P < 0,0001$ y $P < 0,0006$; respectivamente) en pacientes cuyo nivel de Hb durante la RT fue \geq 120 g/l en comparación con $<$ 120 g/l y llegaron a la conclusión que el valor de la Hb es altamente predictivo del resultado para pacientes tratados con radioterapia para carcinoma de cuello uterino. La transfusión de sangre parece superar los efectos negativos del pronóstico de niveles bajos de Hb (14).

Thomas G et al., en 2008, realizaron una revisión de la literatura cuyo objetivo consistió en conocer los riesgos y beneficios de la manipulación de los niveles de hemoglobina con agentes eritropoyéticos en los pacientes con cáncer que reciben radioterapia. Entre los hallazgos obtuvieron que el pronóstico de los pacientes con cáncer empeora al usar agentes eritropoyéticos; la disminución en la supervivencia en los pacientes tratados con eritropoyetina puede ser el aumento de eventos tromboembólicos. El riesgo en pacientes con cáncer que reciben radioterapia es 1.6 veces mayor al emplear agentes eritropoyéticos; sin embargo, podría tener relación con factores como el objetivo en los niveles de hemoglobina y concluyeron que deberán realizarse más estudios con estrategias cuidadosas en la administración de agentes eritropoyéticos durante la radioterapia. El deberá ser mantener los niveles de hemoglobina en rangos óptimos para incrementar los efectos tumorocidas de la radioterapia. El papel de la hemoglobina en pacientes con cáncer es complejo y requiere mayor investigación (15).

Hoff CM et al., en 2011, realizaron una investigación cuyo objetivo fue evaluar la importancia pronóstica del bajo nivel de Hb en pacientes con carcinoma de

células escamosas de cabeza y cuello que recibieron radioterapia y su variación por transfusión, para lo cual, los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con el radiosensibilizador nimorazole o placebo, además, los pacientes con valores de Hb previos a la irradiación bajos (mujeres < 13g/dl; hombres <14.5g/dl) fueron sub aleatorizados a transfusión o no. Entre los hallazgos obtuvieron que de un total de 414 pacientes, 243 tenían niveles bajos de Hb, en la mayoría de los pacientes la transfusión provocó un incremento en los valores de Hb, aunque esto tendió a disminuir durante el tratamiento. Los pacientes con niveles altos de Hb tuvieron una probabilidad significativamente mayor de control locoregional, supervivencia específica de enfermedad y supervivencia global en comparación con los pacientes con Hb baja sin transfusión. En el grupo de pacientes con Hb baja, la transfusión no mejoró el resultado en el control locoregional, la supervivencia específica de enfermedad o la supervivencia global (16).

Valpuel P et al., en 2002, realizaron un estudio donde se examinó la asociación entre la concentración de hemoglobina en sangre y la oxigenación tumoral. Entre los hallazgos obtuvieron que un nivel óptimo de Hb debe prevalecer en valores de Hb entre 12 y 14 g/dl. En pacientes anémicos con Hb <12 g/dl, el deterioro del estado de oxigenación del tumor puede explicarse por una capacidad reducida de transporte de O₂. A valores de hb >14g/dl, es evidente un empeoramiento de la oxigenación del tumor, probablemente debido a una caída en la perfusión después de un aumento drástico en la resistencia viscosa al flujo, este mecanismo contrarresta y anula la alta capacidad de transporte de O₂ y llegaron a la conclusión que los valores de Hb entre 12 y 14 g/dl son óptimos con respecto al estado de oxigenación en los tumores, un hallazgo que puede tener implicaciones de largo alcance en el entorno clínico (17).

Machtay M et al., en 2007 realizaron una investigación cuyo objetivo consistió en determinar si la adición de eritropoyetina humana recombinante podría mejorar los resultados de los pacientes anémicos que reciben radioterapia para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Entre los hallazgos obtuvieron que la mediana de la hemoglobina previa al tratamiento fue de 12,1g/dl, los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante

aumentaron en un promedio 1.66g/dl los niveles de hemoglobina, en comparación con una disminución promedio de 0.24g/dl. La mediana de seguimiento fue de 2.5 años. No hubieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de falla locoregional, tampoco se dieron diferencias significativas, en la supervivencia libre de progresión local, los patrones de falla, la supervivencia global o la toxicidad. La adición de eritropoyetina humana recombinante a la radioterapia no mejoró los resultados (18).

2.2 Bases teóricas

Radioterapia

Consiste en el uso de radiaciones ionizantes con el objetivo de destruir las células cancerosas, durante el tratamiento del cáncer, ocasionando el menor daño posible a los tejidos sanos cercanos que rodean al tumor.

En el cáncer del cuello uterino, las modalidades de radioterapia que se puede utilizar son: radioterapia externa o braquiterapia, en el manejo óptimo de esta patología, se emplea un tratamiento combinado con ambas.

En el tratamiento con radioterapia externa, se utilizan aceleradores lineales, para administrar el tratamiento, los cuales utilizan fotones para entregar el tratamiento y en la radioterapia intracavitaria de alta tasas de dosis (BATD), se utilizan fuentes vivas como el Cobalto 60 (Co60) o el Iridio192 (Ir192).

Radioterapia de haz externo

La radioterapia de haz externo (EBRT, por sus siglas en inglés) utilizada en el cáncer de cérvix se administra 5 días a la semana durante 5 semanas. El procedimiento inicia con una tomografía simulación, donde se adquieren imágenes de la pelvis y se realizan tatuajes en la piel los cuales sirven para el correcto posicionamiento del paciente y aseguran la reproductibilidad del tratamiento, para así poder de alinear en la posición correcta al paciente en cada tratamiento. Una vez adquiridas las imágenes tomográficas se realizan la delimitación de volúmenes de tratamiento y planificación física de los mismos. Posteriormente, inicia las sesiones de tratamiento diario en donde la paciente

entra a un acelerador lineal para recibir el tratamiento con radiación, la cual se puede administrar en diferentes técnicas como 3D, VMAT o IMRT.

La radioterapia, en el cáncer de cuello uterino, se administra dando tratamiento combinado de radioterapia de haz externo y de radioterapia intracavitaria para así alcanzar un escalamiento de la dosis a nivel de la lesión tumoral. Cuando se combinan estos dos métodos, la radioterapia de haz externo y la radioterapia intracavitaria se logran alcanzar dosis tumorocidas óptimas.

Algunos de los principales efectos del tratamiento son el cansancio a medida que el tratamiento avanza, deposiciones blandas o diarrea, proctitis o cistitis, pérdida del vello púbico o radiodermatitis. Por último, la radioterapia puede disminuir la función ovárica, lo que se traduce en una menopausia temprana en la mujer joven.

Radioterapia intracavitaria (Braquiterapia)

La braquiterapia es parte fundamental del tratamiento debido a que permite entregar altas dosis a la lesión tumoral cervical residual; disminuyendo la dosis a los tejidos sanos. La braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR por sus siglas en inglés) ha sido utilizada por casi un siglo y la de alta tasa de dosis (HDR, por sus siglas en inglés) por aproximadamente 30 años; utilizando una dosis de 0.4 - 2 Gy/hora y de 12 Gy/hora respectivamente (19).

En la actualidad, la braquiterapia de alta tasa utiliza fuentes radioactivas de Iridio192 y Cobalto 60; así, el uso de HDR ofrece mayor comodidad a la pacientes ya que se trata de un tratamiento ambulatorio, de bajo costo y mejor distribución dosis-tumor. Recomendaciones de la American Society Brachytherapy (ASB), también dilucidaron algunas controversias en la dosis óptima y los esquemas de fraccionamiento de HDR. La braquiterapia de alta tasa es el resultado de un desarrollo tecnológico de fuentes radioactivas, control remoto sofisticado de carga diferida y software de planeación de tratamiento(20).

La dosis y esquema de la braquiterapia de alta tasa de dosis que se utilizan obedecen a estudios y guías de práctica clínica que recomiendan dosis de 21

Gy -28 Gy; si la dosis de radioterapia externa es de 45 Gy - 50 Gy el tratamiento complementario con braquiterapia de alta tasa de dosis que se utiliza para llegar a una dosis de 80 Gy a 85 Gy en lesiones tempranas, en lesiones tumorales avanzadas se alcanza 85 a 90 Gy (20,21).

Anemia

Es causada por la disminución del número de glóbulos rojos y e la hemoglobina por debajo de los parámetros estándares. Los rangos de normalidad dependen de muchos factores tanto ambientales (nivel sobre el mar) como geográficos. A nivel del mar los valores son mínimos y a gran altura los valores son elevados debido a la menor presión parcial de O₂ la cual obliga al organismo a optimizar el transporte. Existen diferencias según el sexo, encontrándose valores menores de hemoglobina en mujeres. Puede establecerse como normal en un hombre: valores de hematocrito entre 40 y 50%, hemoglobina entre 13 y 18%, y para una mujer: valores de hematocrito entre 37 y 40%, y hemoglobina entre 12 y 16% (22,23).

Los síntomas y signos relacionados con la anemia son debido a su intensidad, su instalación y el sitio donde se produce. En cuanto a su rapidez esta puede ser aguda o crónica, siendo la forma aguda la mas alarmante, ya que la forma crónica permite una adaptación del organismo . La sintomatología mas común en la anemia aguda se denomina síndrome anémico, e incluyen: palidez, astenia, adinamia, palpitaciones y disnea de esfuerzo. Encontrándose en anemias severas: esplenomegalia, hepatomegalia, petequias, equimosis, ictericia. El éxito del tratamiento de un síndrome anémico se caracterizarse por la búsqueda de su etiología, estudiando a fondo las características de las diferentes series que circulan en la sangre mediante estudios complementarios y las caracterización de las series hematopoyéticas mediante un mielograma (24).

La anemia suele ser el síntoma de otra enfermedad mas que una enfermedad por sí misma y su desarrollo es multifactorial: Pérdida excesiva de sangre o

hemorragia, producción insuficiente de glóbulos rojos, destrucción excesiva de glóbulos rojos y disminución de la producción.

2.3 Definición de términos básicos

RTE (radioterapia externa): Es el tratamiento que utiliza radiación ionizante, para destruir las células cancerosas y evitar que crezcan y se dividan.

Braquiterapia: Tipo de radioterapia en la que se utiliza material radioactivo sellado en diferentes sistemas como :aguja, alambres o catéteres, se coloca dentro o cerca al tumor.

EBRT (radioterapia de haz externo): La radioterapia externa es el tipo más común de radioterapia usada para el tratamiento del cáncer, se utiliza un acelerador lineal para dirigir los rayos de alta energía o haces desde fuera del cuerpo hacia el tumor.

IMRT (radioterapia de intensidad modulada): Es un tipo de radioterapia tridimensional que utiliza imágenes generadas por computadora para mostrar el tamaño y la forma del tumor, utiliza delgados haces de radiación de diferentes intensidades que apuntan el tumor desde muchos ángulos, reduce el daño al tejido sano cercano al tumor.

VMAT (radioterapia volumétrica con arcos): Es una técnica de radioterapia que administra la dosis de radiación continuamente utilizando arcos a medida que el acelerador lineal gira, esta técnica moldea con precisión la dosis de radiación al tumor mientras minimiza la dosis a los órganos que rodean al tumor.

LDR (braquiterapia de baja tasa de dosis): Tratamiento que implica la colocación de un material radioactivo directamente dentro o cerca del tumor durante un periodo de tiempo específico (días) y luego se retira.

HDR (braquiterapia de alta tasa de dosis): Tratamiento con una fuente radioactiva colocada en un aplicador por solo unos minutos dentro o cerca del tumor, durante un periodo de tiempo (minutos) y luego se retira.

Gy (Gray): Es una unidad que mide la dosis absorbida de radiaciones ionizantes en la materia . Un gray es equivalente a un joule por kilogramo .

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Existe una la relación entre la respuesta al tratamiento con braquiterapia de alta dosis y el grado de anemia en pacientes con cáncer de cérvix EC IIB durante el 2017 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Anemia	Disminución de la Hb sanguínea.	Cualitativa	Hb en g/L	Ordinal	Normal:110 a más Leve:100 a 109 Moderada:70 a 99 Severa: Menos de 70	Historia clínica
Tamaño tumoral	Medida cuantificada en centímetros del tumor.	Cualitativa	Tamaño en cm	Razón	Menor a 4 4-5 5-6 6-7 >8	Historia clínica
Transfusión	Administración endovenosa de sangre.	Cualitativa	Paquete globular	Razón	1-2 3-4 >4	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento.	Cuantitativa	Años	Razón	15-30 30-50 >50	DNI
Tratamiento con braquiterapia	Irradiación intracavitaria	Cualitativa	Numero de sesiones	Ordinal	Leve: 2 Moderado: 3 Severo: 4	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Es observacional, puesto que se las variables en estudio no son controladas por el investigador.

Según el alcance: Es analítico, puesto que el objetivo es demostrar una relación causal.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Es longitudinal, puesto que mide más de una vez para ver cambio de una variable.

Según el momento de la recolección de datos: Es retrospectivo, puesto que recolecta datos que están presentes en una fuente antes de la ejecución del estudio.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes mujeres con cáncer de cuello uterino atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el 2017.

Población de estudio

Pacientes mujeres con cáncer de cuello uterino EC IIB que recibieron tratamiento con radioterapia durante el 2017 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Tamaño de la muestra

Comprende a la población de pacientes con cáncer de cuello uterino ECIIIB, que fueron sometidas a radioterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis, durante el 2017 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino.
- Mujeres de todas las edades.
- Mujeres con anemia.
- No transfundidas o poli transfundidas.

Criterios de exclusión

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino operadas
- Pacientes que no hayan concluido o abandonado el tratamiento.
- Historias clínicas con datos incompletos.
- Mujeres con cáncer de cuello uterino con otro estadio clínico que no sea EC IIB.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Mediante una ficha de recolección de datos, se revisarán las historias clínicas de las pacientes, con NM de cérvix EC IIB que recibieron tratamiento con radioterapia-braquiterapia de alta dosis (BATD), durante el 2017 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Instrumento de recolección y medición de variables

El instrumento recogerá información sobre datos epidemiológicos de las pacientes como: edad, lugar de procedencia y tipo histológico, así mismo; recogerá información sobre los valores de hemoglobina antes y después del tratamiento, tamaño tumoral, número de transfusiones, sesiones de braquiterapia y posibles complicaciones. Se aplicará al finalizar el tratamiento con radioterapia – braquiterapia.

4.4 Procesamiento y análisis de los datos

El análisis y procesamiento de los datos se realizará en una hoja de Excel y con programas estadísticos como el SPSS. V25. Usando pruebas descriptivas, se elaborarán tablas y gráficos de los resultados de la investigación.

4.5 Aspectos éticos

La investigación se realizará manteniendo el anonimato de los pacientes, así como, omitiendo opiniones o juicios de valores por parte del investigador. Se tomará en cuenta los principios éticos establecidos en los Ensayos Clínicos, como la Declaración de Helsinki, Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	2019				2020						
	SEPTIEMBR E	OCTUBR E	NOVIEMBR E	DICIEMBR E	ENER O	FEBRER O	MARZ O	ABRI L	MAY O	JUNI O	JULI O
Redacción del proyecto de investigación											
Aprobación del proyecto de investigación											
Recolección de datos											
Procesamiento y análisis de datos											
Elaboración de informe											
Correcciones del trabajo de investigación											
Aprobación del trabajo de investigación											
Publicación del artículo científico											

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200.00
Soporte especializado	600.00
Anillado	100.00
Transcripción	500.00
Impresiones	550.00
Logística	350.00
Refrigerio y movilidad	450.00
Total	2750.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS 2018. Disponible en: [https:// www.paho.org](https://www.paho.org).
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018 Lyon: WHO/IARC. Disponible en: <https://globocan.iarc.fr>.
3. Registró de cáncer de Lima metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010 – 2012. Volumen 5.
4. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. Instituto de enfermedades neoplásicas. INEN. Dirección general de epidemiología. Disponible en: <http://portal.inen.sld.pe>.
5. The European Cancer Anaemia Survey. ECAS. A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. 2004; 40(15): 2293-306.
6. Reporte de la encuesta demográfica y de Salud Familiar. ENDES. 2018. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe>.
7. Overgaard, J. The influence of haemoglobin concentration on the response to radiotherapy. Scand J Clin Lab Invest 1988; 48: 49-53.
8. Caro, JJ., Salas, M., Ward, A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, quantitative review. Cancer 2001; 91: 2214- 21.
9. Bayo E, Muñoz JL, Errazquin L. Incidencia y prevalencia de anemia en pacientes que reciben radioterapia. Oncología. 2004; 27:525–32.
10. Sundfor K, Lyng H, Tropé CG, et al. Treatment outcome in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: relationships to pretreatment tumor oxygenation and vascularization. Radiother Oncol. 2000; 54:101–7.

11. Dische S. Radiotherapy and anaemia-the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991; 20 Suppl 1:35-40.
12. Caro J, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-21.
13. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000; 57:13-9.
14. Grogan, M., Thomas, GM., Melamed, I., Wong, FL., Pearcey, RG., Joseph, PK. et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
15. Thomas, G., Ali, S., Hoebbers, FJ., Darcy, KM., Rodgers, WH., Patel, M. et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *GynecolOncol* 2008; 108: 317-25.
16. Hoff, CM., Hansen, HS., Overgaard, M., Grau, C., Johansen, J., Bentzen, J. et al. The importance of haemoglobin level and effect of transfusion in HNSCC patients treated with radiotherapy – results from the randomized DAHANCA 5 study. *Radiother Oncol* 2011; 98:28–33.
17. Vaupel P, Thews O, Mayer A, Hockel S, Hockel M. et al. Oxygenation status of gynecologic tumors: What is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther Onkol* 2002; 178:727–31.
18. Machtay, M., Pajak, TF., Suntharalingam, M., Shenouda, G., Hershock, D., Stripp, DC. et al. Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: A randomized trial of the Radiation

- Therapy Oncology Group (RTOG99 - 03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1008-17.
19. Wang KL, Yang YC, Chao KS, et al. Correlation of traditional point A with anatomic location of uterine artery and ureter in cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 498-503.
20. Nag S, Erickson B, et al. Recomendaciones de la sociedad Americana de Braquiterapia, para la Braquiterapia de alta tasa de dosis para carcinoma de cérvix. *IJROBP* 2000; 48: 201-212.
21. Wang B, Kwon A, Zhu Y, et al. Image-guided intracavitary high-dose-rate brachytherapy for cervix cancer: A single institutional experience with three-dimensional CT-based planning. *Brachytherapy* 2009, pp: 240-7.
22. Bron, D., Meuleman, N., Mascaux, C. Biological basis of anemia. *SeminOncol* 2001; 28: 1-6.
23. Ludwig, H., Strasser, K. Symptomatology of anemia. *SeminOncol* 2001; 28: 7-14.
24. Sobrero, A., Puglisi, F., Guglielmi, A., Belvedere, O., Aprile, G., Ramello, M. et al. Fatigue: A main component of anemia symptomatology. *SeminOncol* 2001; 28: 15-8.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Respuesta al tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis e pacientes con cáncer de cérvix EC IIB en relación al grado de anemia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2017	¿Cuál es la respuesta al tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix EC IIB en relación al grado de anemia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2017?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la respuesta al tratamiento con braquiterapia de alta dosis en relación al grado de anemia en pacientes con cáncer de cérvix EC IIB en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2017.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Conocer el grado de anemia en las pacientes con cáncer de cérvix EC IIB que serán sometidas a braquiterapia de alta tasa de dosis.</p> <p>Valorar la efectividad del tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con NM de cérvix IIB.</p> <p>Identificar los factores pronósticos relacionados al tratamiento con Braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con NM de cérvix EC IIB.</p>	Existe una relación entre la respuesta al tratamiento con braquiterapia de alta dosis y el grado de anemia en pacientes con cáncer de cérvix EC IIB durante el 2017 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.	Observacional Analítico Longitudinal Retrospectivo	Pacientes mujeres con cáncer de cuello uterino EC IIB que recibieron tratamiento con radioterapia durante el 2017 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.	Ficha de recolección de datos.

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombres y apellidos: _____
Fecha de ingreso: _____
HCL: _____ Edad: _____
Dpto. Nac: _____
Distrito Nac: _____
Dpto. procedencia: _____
Distrito procedencia: _____
Tipo histológico: _____

DATOS DE HEMOGLOBINA

Antes del tratamiento

Hemoglobina: _____

Hematocrito: _____

Después del tratamiento

Hemoglobina: _____

Hematocrito: _____

DATOS DE TRASFUSIÓN

Transfusión: Sí () NO () Número de veces: _____

DATOS DEL TUMOR

Tamaño tumor inicial en cm: _____

Tamaño tumor final en cm: _____

DATOS DE BATD

Fecha de BATD: _____

Numero de sesiones: _____

Dosis por sesión: _____

COMPLICACIONES

SÍ () NO () CUALES: _____