

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS**

**“Uso del Dispositivo intrauterino y su  
asociación con el Cáncer de cuello uterino en  
el Hospital Regional Docente de Cajamarca”**

**PARA OPTAR  
AL TITULO DE MÉDICO CIRUJANO**

***Autor:***

*Freddy Jheysson Mantilla Requelme*

***Asesor:***

*M.C. Francisco Dongo Luzquiños*

**CAJAMARCA - PERÚ  
2019**

**Este trabajo está dedicado a:**

Mi Padre que ha trabajado más de la cuenta y me ha dado todo

Para poder lograr esto.

Mi Madre que me dio la vida, que ahora me protege desde el cielo

Y que siempre quiso que sea médico.

Y a mi Madre que me crio y me dio su apellido, que no me dio la vida,

Pero que hace que mi vida tenga sentido.

**Agradezco a:**

Dios por brindarme esta vocación y el amor por la medicina que me ha permitido conocer maestros y compañeros grandiosos que han aportado a mi formación.

A mis padres que me han apoyado incondicionalmente en este camino que aún falta recorrer.

Y a mí Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca que me ha formado como médico y en la que he pasado los mejores 7 años de mi vida.

## INDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
- Definición y delimitación del problema.....	6
- Formulación del problema.....	7
- Justificación.....	7
- Objetivos de la investigación.....	9
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
- Antecedentes del problema.....	10
- Bases teóricas .....	13
- Definición de términos básicos.....	16
<b>3. LA HIPÓTESIS.....</b>	<b>18</b>
- Formulación de la hipótesis.....	18
- Definición de variables.....	18
- Operacionalización / categorización de los componentes de las hipótesis.....	19
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>20</b>
- Técnicas de muestreo: población y muestra.....	20
- Técnicas para el procesamiento y análisis de la información.....	23
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>8. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>36</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>38</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el uso del dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles, que incluía a 180 pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de las cuales 90 tenían diagnóstico histopatológico de cáncer de cuello uterino que conformaban el grupo de los casos y 90 pacientes con Papanicolau negativo en el último año que conformaban el grupo de los controles. En ambos grupos el rango de edad era de 18 a 65 años. Se revisó historias clínicas para determinar la prevalencia del uso del dispositivo intrauterino en ambos grupos y se realizó el análisis estadístico a través del cálculo del Odds ratio, además del cálculo de los intervalos de confianza, y de aplicar la prueba de Ji cuadrado de Mantel y Haenszel para evaluar la injerencia del azar en los resultados.

**Resultados:** La prevalencia del uso del Dispositivo intrauterino en el grupo de pacientes con cáncer de cuello uterino fue de 5.62%, mientras que en el grupo control fue de 15.73%. El Odds ratio (OR) calculado fue de 0.32, cuyo intervalo de confianza al 95% es [0.11; 0.93]. Al aplicar la prueba de Ji cuadrado de Mantel y Haenszel se obtiene un valor de 4.77 con  $p= 0.0290$ .

**Conclusiones:** Existe asociación significativa del dispositivo intrauterino como factor protector frente al Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the association between the use of the intrauterine device and Cervical Cancer in patients of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca in the years 2010-2018.

**Materials and methods:** A case-control study was carried out, which included 180 patients from the Teaching Regional Hospital of Cajamarca, of those with a histopathological diagnosis of the cervix that make up the group of cases and 90 patients with a negative Pap smear last year that make up the group of controls. In both groups the age range was from 18 to 65 years. Clinical records were reviewed to determine the prevalence of intrauterine device use in both groups and statistical analysis was performed through the calculation of the odds ratio, in addition to the calculation of confidence intervals, and to apply the Mantel Ji square test and Haenszel to evaluate the interference of chance in the results.

**Results:** The prevalence of intrauterine device use in the group of patients with cervical cancer was 5.62%, while in the control group it was 15.73%. Odds ratio (OR) was calculated from 0.32, whose confidence interval is 95% is [0.11; 0.93]. When applying the Mantel and Haenszel Chi-square test, a value of 4.77 is obtained with  $p = 0.0290$ .

**Conclusions:** There is a significant relationship with the intrauterine device as a protective factor against cervical cancer in patients of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca

## CAPITULO I

### 1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS:

#### 1.1 Definición y delimitación del problema:

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo con un estimado de 528,000 nuevos casos y la cuarta causa más común de muerte femenina por cáncer con un estimado de 266,000 muertes en 2012(1). Aproximadamente el 85% de las muertes en todo el mundo por cáncer cervical se producen en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, y la tasa de mortalidad es 18 veces mayor en los de bajos ingresos y países de ingresos medios en comparación con los países más ricos(2). El Perú está dentro de los países con tasas de incidencia mayores de 30 x 100 mil mujeres con una tasa de 34.5 (3). La mayoría de casos de cáncer de cuello uterino son diagnosticados en estadios avanzados por lo que representa una amenaza para la salud de las mujeres peruanas y sus familias; y, por tanto un problema de salud pública(4).

El dispositivo intrauterino (DIU) es uno de los métodos anticonceptivos más seguro y eficaz. El porcentaje de uso frente al resto de los anticonceptivos es de 23%, siendo la T con cobre el tipo más usado a nivel mundial(5).

En un estudio sobre el uso de dispositivos intrauterinos (DIU) y el riesgo de cáncer de cuello uterino publicado en 2011 en la revista *The Lancet Oncology* se sugiere que el uso del DIU puede actuar como un cofactor protector en la carcinogénesis cervical(6). Sin embargo meses después en otra publicación, en la misma revista en donde se discute sobre los resultados del estudio anterior se dice que la

medición imprecisa de un factor de confusión crucial como el uso de anticonceptivos orales es la principal debilidad de éste estudio(7).

Basándome en esta información, surge el problema de conocer cuál es la asociación entre el uso de dispositivo intrauterino (DIU) y el cáncer de cuello uterino, ya sea el DIU como factor de riesgo o como factor protector para el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Esta investigación, se limitó al estudio del problema en todas las pacientes mujeres adultas atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC) el mismo que se encuentra en la ciudad de Cajamarca, el distrito y provincia del mismo nombre; en los años 2010 al 2018, periodo que va desde que se tiene registro de los diagnósticos Histopatológicos de cáncer de cuello uterino por parte del Departamento de Oncología y Hematología del HRDC hasta el año anterior a la fecha de inicio de la investigación.

## **1.2. Formulación del problema:**

***¿Cuál es la asociación entre el uso del dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018?***

## **1.3. Justificación:**

Según el Análisis de situación de cáncer en el Perú realizado por la Dirección General de Epidemiología en el 2013 el cáncer de cuello uterino es el cáncer más frecuente en las mujeres (24.1% del total de canceres), seguido del cáncer de mama (16.6%) y el cáncer de estómago (8.6%). Así mismo en Cajamarca el cáncer



de cuello uterino también es el cáncer más frecuente (18% de todos los cánceres de la región)(8).

El DIU es altamente efectivo para la prevención de embarazos, que requieren de parte de la usuaria una acción que corresponde al momento de la inserción y cuya eficacia no depende de la adherencia o del uso perfecto por parte de la usuaria; son bien tolerados y sin riesgos o efectos adversos relacionados con los estrógenos. Además es un método más costo-efectivo que los anticonceptivos orales combinados(9).

A pesar de esto el DIU en los últimos años no ha sido requerido por las usuarias frecuentemente, disminuyendo su porcentaje de utilización desde 9.1% en el año 2000 a 2.4% en el 2016.(10)

Por todo lo expuesto, creo conveniente investigar la asociación entre el Cáncer de cuello uterino y el uso del dispositivo intrauterino, pues para el Perú, en comparación con lo que vemos en el contexto mundial, este cáncer representa un problema mucho más grande, de tal forma que la información obtenida pueda aportar de alguna manera en cuestiones preventivas sobre este problema de salud. Además el DIU ha demostrado ser efectivo y seguro, y en caso de demostrarse su papel como factor protector promovería el incremento de su uso que se ha mermado en los últimos años, ya que como se ha mencionado en párrafos anteriores, es un método que ofrece muchas ventajas.

#### **1.4. Objetivos de la Investigación:**

- **Objetivo General**

- ✓ Determinar la asociación entre el uso del dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018.

- **Objetivos específicos**

- ✓ Determinar la asociación entre el uso del dispositivo intrauterino y los tipos histológicos del Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018.
- ✓ Determinar la asociación entre el tiempo de uso del dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018.
- ✓ Determinar la asociación entre el tipo de dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018.

## CAPITULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Antecedentes del problema:

Cortessis, Victoria K. y colegas (2017) en Los Ángeles, California, realizaron un estudio con el objetivo de estimar la asociación entre el uso de un dispositivo intrauterino (DIU) y el riesgo de cáncer de cuello uterino. Realizaron búsquedas en PubMed, Web of Science, ClinicalTrials.gov, y catálogos de reuniones científicas y resúmenes, tesis y disertaciones consultadas desde el inicio hasta julio de 2016. Las estimaciones puntuales e intercaladas de la asociación entre el uso de un DIU y el cáncer cervical incidente se extrajeron de los informes originales en una base de datos estructurada junto con las características clave del diseño e implementación del estudio. Se implementó un metanálisis de efectos aleatorios para sintetizar cuantitativamente las estimaciones extraídas y evaluar la posible influencia del sesgo de publicación, la confusión residual, la heterogeneidad del tamaño del efecto real y la prevalencia del virus del papiloma humano y la incidencia del cáncer de cuello uterino en las poblaciones de origen. Las mujeres que usaron un DIU experimentaron menos cáncer de cuello uterino. Concluyeron que el cáncer de cuello uterino invasivo puede ser aproximadamente un tercio menos frecuente en mujeres que han usado un DIU(11).

A. Frega y colegas (2016) en Roma Italia realizaron un estudio cuyo objetivo fue aclarar si la anticoncepción intrauterina (IUC) actúa como promotor en la progresión de la lesión pre-neoplásica hacia cáncer de cuello uterino. 789 pacientes usuarios de IUC y 1491 pacientes alguna vez usuarios de IUC fueron seguidos cada 6 meses durante 3 años. Cada control clínico incluyó la prueba de Papanicolau, la

colposcopia, la prueba de ADN del VPH y la prueba del ARNm del VPH. Además, en pacientes usuarios de IUC analizaron el tipo de dispositivo, los años de uso y la edad promedio. El muestreo citológico, el examen histológico, la prueba de ADN del VPH y la prueba del ARNm del VPH mostraron que no hay diferencias significativas entre los pacientes con IUC o sin este. Se concluyó que no se presentó ninguna diferencia con respecto a la persistencia y la progresión entre los pacientes usuarios de IUC y IUC no usuarios, por esta razón, la anticoncepción intrauterina no parece ser un factor co-causal en el posible desarrollo de cáncer de cuello uterino(12).

Xavier Castellsagué y colegas (2011) en Barcelona, España, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si el uso del DIU afecta la infección del virus del papiloma humano (VPH) y el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Hicieron un análisis conjunto de los datos individuales de dos grandes estudios de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer y el Institut Català d'Oncologia, programa de investigación sobre el VPH y el cáncer de cuello uterino; un estudio incluyó datos de diez estudios de casos y controles de cáncer de cuello uterino realizados en ocho países, y el otro incluyó datos de 16 encuestas de prevalencia de VPH de mujeres de la población general en 14 países. Se incluyeron 2205 mujeres con cáncer de cuello uterino y 2214 mujeres de control emparejadas sin cáncer de cuello uterino de los estudios de casos y controles, y 15 272 mujeres sanas de las encuestas de VPH. La información sobre el uso del DIU se obtuvo mediante entrevista personal. El ADN del VPH se analizó mediante ensayos basados en PCR. Después de ajustar las covariables relevantes, incluido el ADN del VPH cervical y el número de frotis de Papanicolaou previos, se encontró una fuerte asociación inversa entre el uso indebido de DIU y el cáncer de cuello uterino.

Los datos sugieren que el uso del DIU puede actuar como un cofactor protector en la carcinogénesis cervical. La inmunidad celular desencadenada por el dispositivo podría ser uno de varios mecanismos que podrían explicar nuestros hallazgos(6).

Kathryn M. Curtis y colegas (2007) en Carolina del Norte, EEUU, realizaron un estudio con el objetivo de estudiar la relación entre el uso de dispositivo intrauterino y las neoplasias uterinas. Realizaron búsquedas en la base de datos de PubMed de estudios sobre el uso del DIU y el riesgo de neoplasia realizado entre 1960 y septiembre de 2006 y publicados en todos los idiomas. Se excluyeron los informes de casos y las series de casos. No encontraron evidencia de mayor riesgo de neoplasia con el uso del DIU. Nueve estudios de control de casos y un estudio de cohortes encontraron riesgos reducidos para el cáncer de endometrio al haber usado alguna vez un DIU. No se observó ninguna tendencia en las asociaciones con las características del uso del DIU, el tipo de DIU y el tipo de cáncer histológico. Cuatro estudios de control de casos no encontraron ninguna asociación entre el uso del DIU y el riesgo de cáncer de cuello uterino. Un estudio no encontró una mayor incidencia de cáncer de mama entre los usuarios de IUS liberadores de levonorgestrel en comparación con la población general en Finlandia. Finalmente, tres estudios no encontraron ninguna asociación entre el uso del DIU y la aparición de lunares hidatidiformes o secuelas malignas. Se concluye que el uso de un DIU no parece aumentar el riesgo de neoplasia. Si bien casi todos los estudios encontraron que el uso del DIU se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de endometrio, no está claro si esta asociación es causal(13).

Ganacharya S y colegas (2006) en Debrecen, Hungría, realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la incidencia de afecciones cervicales premalignas y

malignas durante un período de 10 años de uso de DIU inerte (Szontagh) y DIU de cobre. Las candidatas eran mujeres que solicitaban anticoncepción intrauterina sin importar el uso previo de DIU y que no tenían contraindicaciones. Los seguimientos se programaron a los 1, 6 y 12 meses después de la inserción, y anualmente a partir de entonces. La colposcopia y la evaluación citológica se realizaron en la inserción y en los seguimientos anuales. Para la comparación de los dos grupos y los diferentes períodos de seguimiento (al final de cada año ordinal), se calcularon las tasas netas acumuladas brutas de vida útil. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de terminación de la tabla de vida para las presuntas afecciones premalignas y malignas cervicales entre los grupos al final de cada año ordinal. Se concluyó que los dispositivos anticonceptivos intrauterinos con cobre no están asociados con un riesgo significativamente mayor de cáncer de cuello uterino en comparación con los DIU inerte(14).

## **2.2. Bases teóricas:**

El cáncer de cuello uterino (CCU) es un importante problema de salud pública en todo el mundo(15). Representa el 9% de las neoplasias malignas en mujeres a nivel mundial y 8% de las muertes por cáncer en mujeres(16). Es uno de los principales ejemplos sanitarios de inequidad, ya que la mayoría corresponde a los países subdesarrollados y dependientes con los mayores índices de inequidad social, además a nivel mundial casi 9 de cada 10 muertes por este cáncer corresponden a regiones en desarrollo(17).

La enfermedad generalmente comienza después de los 30 años, y su riesgo aumenta rápidamente hasta alcanzar un pico entre las edades de 50 y 60

años(15). La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una causa necesaria y la principal en el desarrollo del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras(18).

Los virus del papiloma humano (VPH) son un gran grupo de virus de ADN bicatenario cuya infección generalmente causa lesiones epiteliales benignas (verrugas)(19). Entre estos, los subtipos VPH-16 y VPH-18 son los más frecuente en los cánceres, y representan aproximadamente el 70% de estos, con otros subtipos de HR-HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 , 56, 58, 59, 68, 73, y 82), que representan el resto(20).

Existe además, otros factores asociados a su desarrollo como: el estilo de vida de las mujeres o sus parejas, consumo de anticonceptivos orales por largo tiempo, inmunosupresión, tabaquismo, primer embarazo antes de los 17 años, malos hábitos alimentarios e historia de infecciones de transmisión sexual como la Chlamydia(21).

El cáncer de cuello uterino incluye las neoplasias malignas que se desarrollan en la porción epitelio escamocolumnar de la parte fibromuscular inferior del útero que se proyecta dentro de la vagina(22). De acuerdo con la historia natural de cáncer de cuello uterino se ha mostrado que está precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio endocervical. Estas lesiones, consideradas como preinvasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de acuerdo con el sistema Bethesda(3).

El cuello uterino está recubierto por epitelio escamoso estratificado que cubre el exocervix y epitelio columnar que cubre el endocervix. La transición entre estas 2 poblaciones celulares se llama unión escamocolumnar, y es esta área la que se

creo que tiene el mayor riesgo de transformación neoplásica viral. Los tumores que surgen en el ectocervix son más a menudo carcinomas de células escamosas, que representan aproximadamente el 75% de los casos de carcinoma de cuello uterino invasivo. Por el contrario, los tumores derivados de la endocervix son más propensos a ser adenocarcinomas(2).

Estudios epidemiológicos han mostrado de forma consistente que el uso del dispositivo intrauterino (DIU) reduce el riesgo de cáncer endometrial, sin embargo, la cuestión de si los DIU podrían también afectar el riesgo de cáncer de cuello uterino no está todavía clara puesto que los estudios clínicos y epidemiológicos realizados en varios países han reportado resultados inconsistentes(6).

Los Dispositivos intrauterinos (DIU) son comúnmente divididos en tres categorías: dispositivos inertes (comúnmente hechos de plástico o acero inoxidable), los dispositivos portadores de cobre y dispositivos de liberación hormonal o sistemas intrauterinos (SIU) que liberan progestinas o progesterona(13).

Uno de los mecanismos por los que los DIU podría ejercer este efecto protector es a través de la inducción de una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado estéril en el endometrio, canal endocervical, y el cuello uterino, que podrían modificar, a través de cambios en el estado inmunitario de la mucosa local, el curso de las infecciones por VPH(6).

Además, la liberación por DIU de iones de cobre en la cavidad uterina aumenta su efecto anticonceptivo y puede alterar la acción de los receptores de hormonas esteroideas. Las hormonas liberadas de los DIU exponen a las mujeres a las progestinas o progesterona, aunque con menor exposición sistémica en



comparación con otros métodos anticonceptivos hormonales. Cualquiera de estos efectos puede alterar el riesgo de neoplasia(13).

La inserción de los DIU de cobre en la cavidad uterina puede determinar cambios metabólicos en el endometrio, con una reducción de la producción de enzimas y una posible destrucción del metabolismo de carbohidratos, la gluconeogénesis y mucopolisacáridos; y una disminución en la síntesis de mucoproteínas y ADN. Esta teoría se basa en la reacción entre los metales y ácidos nucleicos que puedan bloquear las interacciones de carcinógenos con los ácidos nucleicos o que el cobre pueda inhibir enzimas relacionadas con la síntesis de ADN y de esta manera interferir con la carcinogénesis(12).

### **2.3. Definición de términos básicos:**

**Cáncer:** es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos(23).

**Cáncer del cuello uterino:** es una alteración celular que se origina en el epitelio del cérvix que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, las cuales progresan a cáncer in situ (confinado a la superficie epitelial) o un cáncer invasor en donde las células con transformación maligna traspasan la membrana basal(4).

**Virus del Papiloma Humano (PVH):** es un virus ADN de doble cadena circular con 8000 pares de bases, el cual no cuenta con envoltura si no con una núcleo cápside

proteica icosaédrica con 72 capsómeros, que proviene de la familia Papovaviridae que afecta células escamosas del epitelio del tracto genital bajo, así como epitelio oral y nasal(24).

**El Dispositivo Intrauterino (DIU):** es un elemento sólido que se coloca en la cavidad endometrial, a manera de cuerpo extraño, para impedir la implantación del blastocisto o el avance de los espermatozoides(25).

## CAPITULO III

### 3. HIPÓTESIS

#### 3.1. Formulación de la hipótesis:

- ✓ **Hipótesis (H1):** El uso de dispositivo intrauterino es un factor protector para el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018.
- ✓ **Hipótesis Nula (H0):** El uso de dispositivo intrauterino no es un factor asociado para el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018.

#### 3.2. Definición de variables:

- ✓ **Variable Independiente:** Dispositivo Intrauterino
- ✓ **Variable Dependiente:** Cáncer de cuello uterino

### 3.3. Operacionalización / categorización de los componentes de las hipótesis

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES			
				INDICADOR	INSTRUMENTO	ESCALA	FUENTE
<p><i>¿Cuál es la asociación entre el uso del dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018?</i></p>	<p>Determinar la asociación entre el uso del dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018</p>	<p>El uso de dispositivo intrauterino es un factor protector para el Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010-2018</p>	<p><b>Variable Dependiente:</b> Cáncer de cuello uterino</p>	<p>Diagnostico Histopatológico de cáncer de cuello uterino</p>	<p>Informe anatomopatológico</p>	<p>Positivo o Negativo</p>	<p>Historia clínica</p>
			<p><b>Variable Independiente:</b> Dispositivo Intrauterino</p>	<p>Si es usuaria o no.</p>	<p>Historia clínica</p>	<p>Tiempo de uso</p>	<p>Historia clínica</p>

## CAPITULO IV

### 4. METODOLOGÍA:

#### 4.1. Diseño del estudio:

El estudio consistió en un diseño de casos y controles en el que se formó dos grupos, uno de pacientes con cáncer de cuello uterino que fueron los casos y el otro de pacientes sin este cáncer que fueron los controles. En cada grupo se estudió la prevalencia del uso del dispositivo intrauterino a través de la revisión de historias clínicas y luego se comparó éstas prevalencias mediante la razón de probabilidades llamada también Odds ratio (OR). Por lo tanto es un estudio analítico, observacional y retrospectivo.

#### 4.2. Técnicas de muestreo: población y muestra:

- ✓ **Población:** Todas las pacientes mujeres entre 18 y 65 años atendidas en el Departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010 - 2018
  
- ✓ **Muestra:** El estudio incluye una muestra de casos y otra de controles:
  - Casos: Pacientes con diagnóstico de Cáncer de cuello uterino entre 18 y 65 años atendidas en el Departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010 – 2018

- Controles: Pacientes sin cáncer de cuello uterino entre 18 y 65 años atendidas en el servicio de Preventorio del Cáncer del Departamento de Oncología y Hematología Hospital Regional Docente de Cajamarca en los años 2010 - 2018

**Criterios de inclusión:**

- Casos: Pacientes con diagnóstico histopatológico de Cáncer de cuello uterino entre 18 y 65 años atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca
- Controles: Pacientes con resultados normales de la prueba de Papanicolaou en el último año, que no tengan antecedentes de tratamiento para lesiones precancerosas entre 18 y 65 años atendidas en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes cuya historia clínica no esté completa o no precise los datos suficientes.
- Pacientes con diagnóstico concomitante de cáncer en cualquier otro órgano.
- Pacientes cuya edad no se encuentre entre el rango de 18 a 65 años.

## Tamaño de la muestra

El número mínimo de la muestra se obtuvo a partir de la siguiente fórmula(26), diseñada para los estudios de casos y controles:

$$M = \frac{[Z\alpha\sqrt{(c+1)p(1-p)} + Z\beta\sqrt{cp_1(1-p_1) + p_0(1-p_0)}]^2}{c(p_1 - p_0)^2}$$

Donde

**n** = tamaño de la muestra.

**Z $\alpha$**  = Probabilidad de error tipo alfa

**p** =  $\frac{1}{2} (p_1 + p_0)$     **q** = 1-p

**Z $\beta$**  = Probabilidad de error beta

**p<sub>1</sub>** = Proporción esperada de la exposición de interés en los casos.

**q<sub>1</sub>** = 1 - p<sub>1</sub>

**p<sub>0</sub>** = Proporción esperada de la exposición de interés en los controles.

**q<sub>0</sub>** = 1 - p

**c** = Numero de controles por caso

**OR** = Razón de momios esperada de la asociación.

Para el cálculo se tomó en cuenta los datos obtenidos de un estudio previo, en donde **p<sub>0</sub>**= 0.358    **p<sub>1</sub>**=0.171    y    **OR**=0.24(6). La muestra se calculó con una probabilidad de error tipo alfa de 5%, para el que corresponde un valor **Z $\alpha$**  = 1.96 y una probabilidad de error beta de 20%, para el que corresponde un valor **Z $\beta$**  =0.84. El numero de controles por caso sera: **c**=1 . Por lo tanto:

$$n = \frac{[1.96\sqrt{3(0.265)(0.735)} + 0.84\sqrt{(2)0.171(0.829) + 0.358(0.642)}]^2}{2(0.171 - 0.358)^2}$$

$$n = 85$$

Para el estudio la relación de casos y controles será 1:1 por lo tanto:

- Número mínimo de casos: 85
- Número mínimo de controles: 85

Se revisó las historias clínicas de todas las pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de las cuales 90 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, este número es mayor al número mínimo de muestra calculado, por lo que se decidió incluir a todas estas en el grupo de los casos. Para el grupo de los controles se escogió 90 pacientes teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, con una distribución de edades de manera estratificada similar al de grupo de casos.

### **Tipo de muestreo**

Para el presente estudio se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia para los casos y controles en base a los criterios de inclusión y exclusión.

### **4.3. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información:**

- ✓ **Técnicas de recolección de datos:** La información se obtuvo a partir de la revisión de historias clínicas de las pacientes seleccionadas en la muestra tanto para casos como para controles. Los datos se registraron en una ficha elaborada específicamente para el presente estudio, considerando los objetivos y las variables con sus definiciones operacionales y sus indicadores. Luego se tabuló la información en una base de datos en Microsoft Excel.



✓ **Análisis estadístico de datos:**

- Los cálculos estadísticos se realizaron en una computadora personal usando Microsoft Excel.
- Para los casos (pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de cuello uterino) y los controles (pacientes sin cáncer de cuello uterino) se aplicó tablas de contingencia y se comparó la prevalencia del uso del Dispositivo intrauterino a través del cálculo del Odds ratio (OR) o Razón de momios.
- Si el valor del OR es una cifra mayor de uno, indica que el factor en estudio se está comportando como un factor de riesgo, en cambio cuando el resultado es menor a la unidad, se traduce en que el factor de estudio se comporta como un factor protector.(26)

	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	ni
No expuestos	c	d	no
	mi	mo	n
	Marginales fijos		

$$OR = a*d/b*c$$

- Para evaluar que el valor del OR calculado está determinado por el azar se aplicó la prueba Ji de Mantel y Haenszel ( $X_{mh}$ )(26).

$$X_{mh} = \frac{(a d) - (b c)}{\sqrt{\frac{mi mo ni no}{n - 1}}}$$

- De acuerdo al valor de  $X_{mh}$ , la hipótesis nula será rechazada, si este es mayor a  $\pm 1.96$ , que es el punto crítico para indicar que la probabilidad de rechazar la hipótesis nula siendo verdadera (Error  $\alpha$ ) es menor de 5% ( $p < 0.05$ )(26).
- Para evaluar la injerencia del azar en el resultado obtenido del OR, también se calculó los intervalos de confianza al 95%, que indican el rango en el que fluctúa la asociación encontrada, es decir, la imprecisión de la estimación puntual de la razón de momios. Se calculó con la siguiente formula(26):

$$IC\ 95\% = e^{\ln RM \pm Z_{\alpha}(EE)}$$

$$EE = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

**En donde:**

$\ln RM$ = logaritmo natural (o neperiano) de la razón de momios.

$Z_{\alpha} = 1.96$   $EE$  = Error estándar

- Si el intervalo de confianza excluye a la unidad (es decir que tanto su límite inferior como el superior se encuentran por encima o por debajo de la unidad), indica que la asociación encontrada no se debe al azar, funcionando así como prueba de significancia estadística(26).

## CAPITULO V

### 5. RESULTADOS:

Se realizó la revisión de historias clínicas de las 180 pacientes seleccionadas, de las cuales 90 pertenecen al grupo de los casos y 90 al grupo de los controles

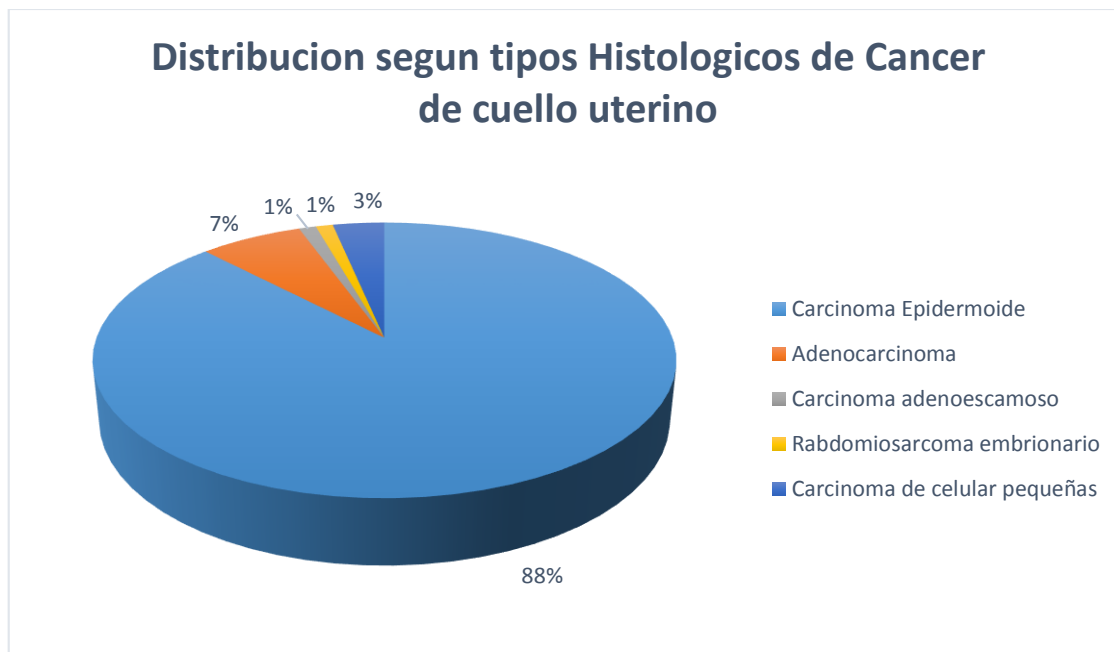
De los 90 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de cuello uterino, 79 son del tipo histológico de Carcinoma epidermoide que representa el 87.78%; 6 de Adenocarcinoma, que representa el 6.67%; 2 de Carcinoma de células pequeñas que representa el 3.33%; 1 de Carcinoma adenoescamoso que representa el 1.11%; y 1 de Rabdomiosarcoma embrionario que representa el 1.11% del total.

**CUADRO N°1. DISTRIBUCIÓN SEGUN TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

Tipo histológico	Casos	%
<b>Carcinoma epidermoide</b>	79	87.78
<b>Adenocarcinoma</b>	6	6.67
<b>Carcinoma de celular pequeñas</b>	3	3.33
<b>Rabdomiosarcoma embrionario</b>	1	1.11
<b>Carcinoma adenoescamoso</b>	1	1.11
<b>Total</b>	90	100

**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

## GRÁFICO N°1



**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

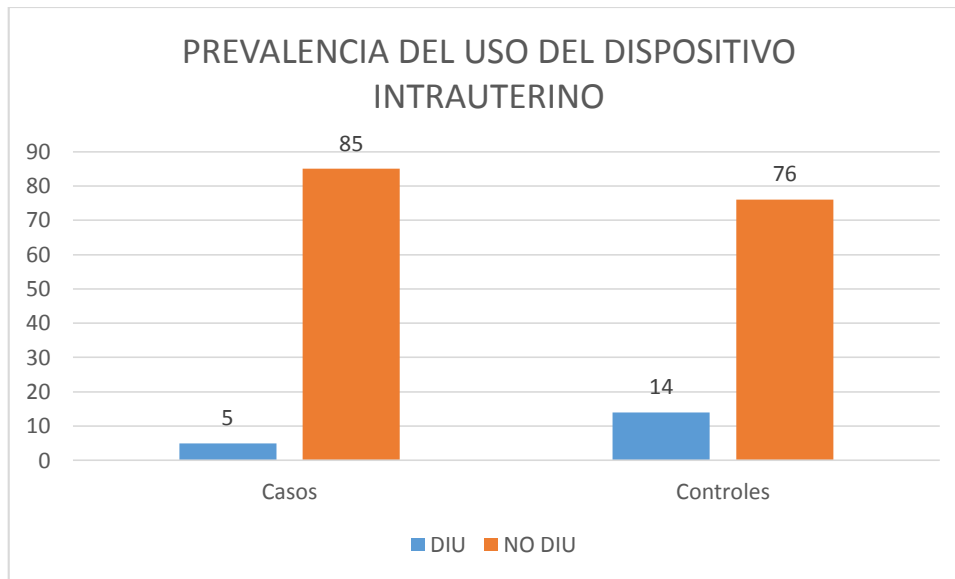
La prevalencia del uso del Dispositivo intrauterino en el grupo de pacientes con cáncer de cuello uterino fue de 5.62%, mientras que en el grupo control fue de 15.73%.

## CUADRO N° 2. PREVALENCIA DEL USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO

	Casos	%	Controles	%
<b>DIU</b>	5	5.56	14	15.56
<b>NO DIU</b>	85	94.44	76	84.44
<b>Total</b>	90	100	90	100

**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

## GRAFICO N° 2



**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

El Odds ratio (OR) calculado fue de 0.32, cuyo intervalo de confianza al 95% es [0.11; 0.93]. Al aplicar la prueba de Ji cuadrado de Mantel y Haenszel se obtiene un valor de 4.77 con  $p= 0.0290$ .

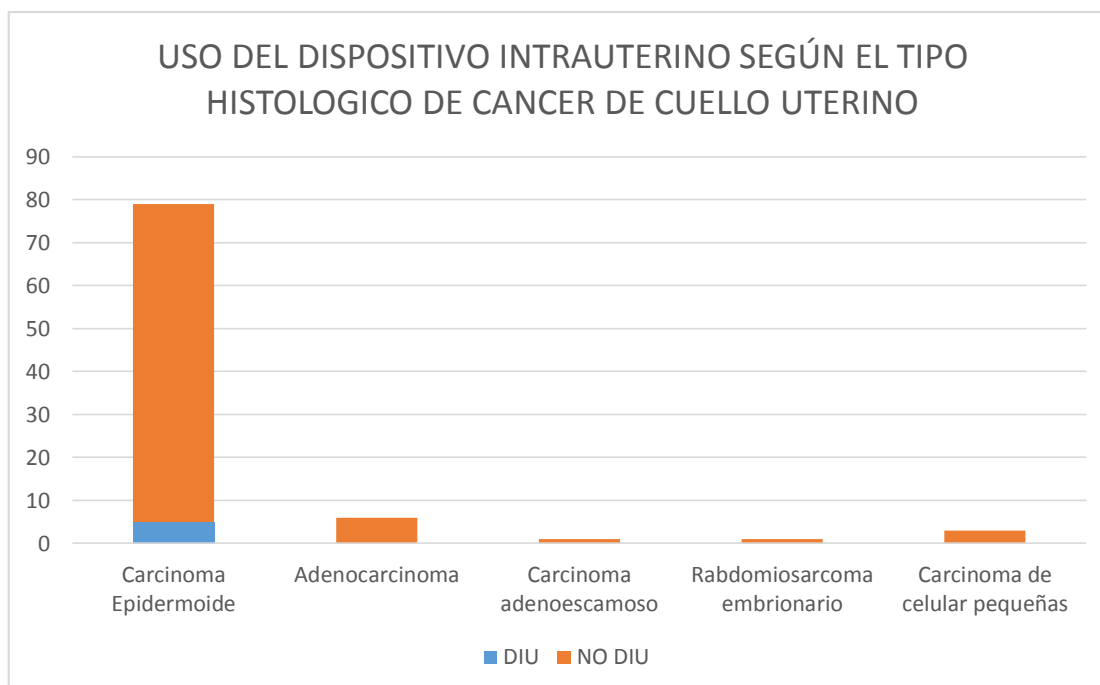
Dentro del grupo pacientes con cáncer de cuello uterino, todas las que usan el dispositivo intrauterino pertenecen al tipo histológico de Carcinoma epidermoide, siendo la prevalencia 6.33%, no encontrando ningún caso en los otros tipos histológicos. Debido a que la prevalencia en los otros tipos histológicos es 0 no se puede calcular los OR para establecer asociación entre el tipo histológico de cáncer de cuello uterino y el uso del dispositivo intrauterino.

**CUADRO N° 3. USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO SEGÚN EL TIPO HISTOLOGICO DE CANCER DE CUELLO UTERINO**

Tipo histológico	DIU	NO DIU	Total
<b>Carcinoma epidermoide</b>	5	74	79
<b>Adenocarcinoma</b>	0	6	6
<b>Carcinoma adenoescamoso</b>	0	1	1
<b>Carcinoma de celular pequeñas</b>	0	3	3
<b>Rabdomiosarcoma embrionario</b>	0	1	1
<b>Total</b>	5	85	90

**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

**GRÁFICO N° 3.**



**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

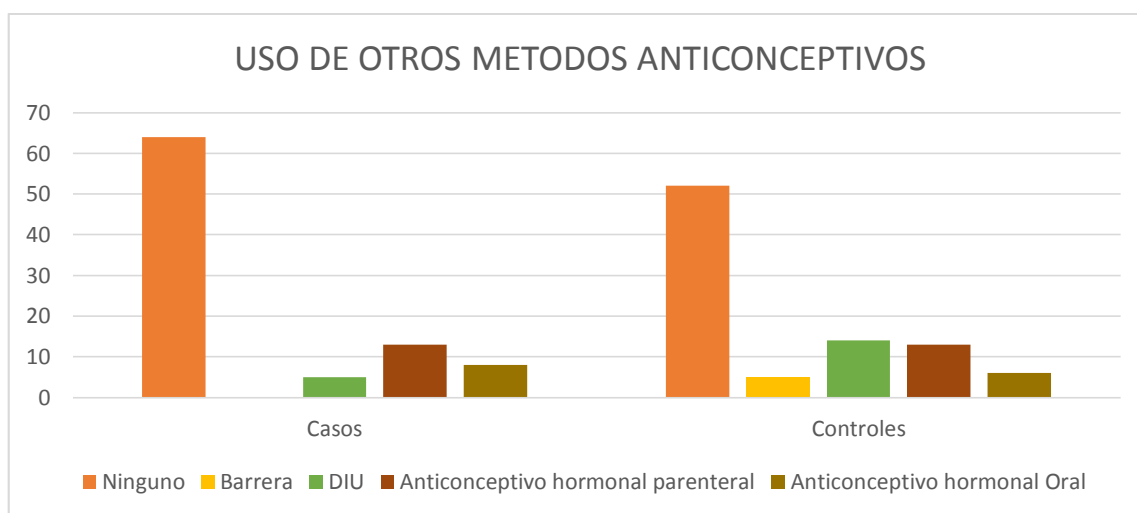
En cuanto al uso de otros métodos anticonceptivos, en el grupo de casos encontramos que el 14.44% usa anticonceptivos hormonales parenterales, el 8.89% usa anticonceptivos orales y el 71.11% no usa ningún método; mientras que en el grupo de los controles encontramos que el 14.44% usa anticonceptivos hormonales parenterales, el 6.66% usa anticonceptivos orales, el 5.55% usa métodos de barrera y el 57.77% no usa ningún método.

#### CUADRO N° 4. USO DE OTROS METODOS ANTICONCEPTIVOS EN LOS GRUPOS DE CASOS Y CONTROLES

Método Anticonceptivo	Casos	%	Controles	%	Total	OR	IC	Jl	p
Barrera	0	0.00	5	5.55	5	-	-	-	
DIU	5	5.56	14	15.55	19	0.32	[0.11; 0.93]	4.77	0.0290
Anticonceptivo hormonal parenteral	13	14.44	13	14.44	26	1	[0.44; 2.3]	0	1
Anticonceptivo hormonal Oral	8	8.89	6	6.66	14	1.37	[0.45; 4.11]	0.31	0.5778
Ninguno	64	71.11	52	57.77	116	1.8	[0.97; 3.34]	3.49	0.0617
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>180</b>				

**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

#### GRÁFICO N°4



**Fuente:** Historias clínicas del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2010-2018

## CAPITULO VI

### 6. DISCUSIÓN:

En el cáncer de cuello uterino se distingue diferentes tipos histológicos, de los cuales, el carcinoma epidermoide o de células escamosas es el más frecuente (aproximadamente 80 % de los casos). El adenocarcinoma cervical, que constituye el 15 % de los casos y los carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos, que constituyen el 5 % que resta(22). Esta distribución de frecuencias de los tipos histológicos se refleja en el estudio actual, en el que predomina el Carcinoma epidermoide con 87.78%. Estos datos son similares a los encontrados en un estudio realizado en el INEN entre los años 2008 y 2012, en el cual, el 98.2% de pacientes tuvieron neoplasias epiteliales, de estos 84,9% correspondieron a carcinomas de células escamosas, 11,0% a adenocarcinomas y 2,4% a carcinomas adenoescamosos. De los casos restantes, 1,7% correspondieron a tumores mesenquimales (sarcoma botrioides y sarcoma alveolar de partes blandas), tumores neuroendocrinos y un caso de tumor de células germinales cervical(27).

Al comparar la prevalencia del uso del Dispositivo intrauterino entre el grupo de los casos y los controles a través del Odds ratio (OR), se obtiene un valor de este menor a 1 (OR=0.32). Este valor de OR indica que el uso del Dispositivo intrauterino se comporta como factor protector. Por otra parte el intervalo de confianza que no incluye la unidad y el valor obtenido de la prueba de Ji cuadrado de Mantel y Haenszel con un  $p < 0.05$  demuestra que existe asociación significativa entre el uso del dispositivo intrauterino y el cáncer de cuello uterino.

De acuerdo al estudio realizado en 2011 por Xavier Castellsagué y colegas, entre 1985 y 1997, se realizaron 13 estudios de casos y controles de cáncer de cuello



uterino y sus factores asociados en 11 países con una amplia gama de incidencia, uno de los cuales se realizó en Perú, en el que se estudió 137 controles y 140 casos, encontrándose que la prevalencia del DIU fue de 17.1% para los casos y de 35.8% para los controles con un OR de 0.24 e intervalo de confianza al 95% [0.09; 0.66](6). Estos resultados que indican asociación significativa son similares a los obtenidos en el estudio actual.

En cuanto a la asociación del DIU con los diferentes tipos histológicos, no se puede demostrar asociación específica con algún tipo puesto que todos los casos corresponden al de Carcinoma epidermoide, siendo la prevalencia en los demás tipos histológicos igual a 0, no siendo posible el cálculo de los OR. Probablemente en una muestra más grande se podría evaluar de manera más específica esta asociación.

El tiempo de uso del dispositivo intrauterino en las pacientes de la muestra en estudio no se pudo registrar de manera adecuada debido a una deficiente información encontrada en las historias clínicas, por lo que no se pudo realizar el análisis para determinar la asociación entre el tiempo de uso del Dispositivo intrauterino y el cáncer de cuello uterino.

De la misma manera, el tipo de dispositivo intrauterino no se pudo determinar con exactitud puesto que esta información no se especificaba en las historias clínicas.

En estudios se ha demostrado que el uso de anticonceptivos orales está asociado con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino que incrementa con la duración del uso (cinco años a más)(3), por lo que esto podría ser una variable que enmascare los resultados y cause confusión en el estudio. Para evaluar esta posibilidad se comparó las prevalencias de uso de anticonceptivos orales entre los

grupos de casos y controles a través del OR, obteniendo un valor de 1.37 con intervalo de confianza al 95% [0.45; 4.11], que indica que en este estudio no existe asociación significativa entre el uso de anticonceptivos orales y el Cáncer de cuello uterino.

En este estudio no se tomó en cuenta factores de riesgo como la infección por PVH, inicio temprano de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, multiparidad, bajo nivel socioeconómico e inmunosupresión(28), por lo que podría existir asociación significativa entre estos y el cáncer de cuello uterino que estén influyendo sobre los resultados obtenidos.

## CAPITULO VII

### 7. CONCLUSIONES:

- ✓ Existe asociación significativa del Dispositivo intrauterino como factor protector frente al Cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- ✓ No se logró determinar asociación entre el uso del Dispositivo intrauterino y los diferentes tipos histológicos de Cáncer de cuello uterino en Pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- ✓ No se logró determinar asociación entre el tiempo de uso del Dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en Pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- ✓ No se logró determinar asociación entre el tipo de Dispositivo intrauterino y el Cáncer de cuello uterino en Pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

## CAPITULO VIII

### 8. RECOMENDACIONES:

- ✓ Se debería llevar un registro adecuado de los datos en las historias clínicas de todas las pacientes del departamento de Oncología y Hematología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- ✓ Se debería realizar de manera obligatoria el estudio histopatológico de todas las pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Regional Docente de Cajamarca, llevando un registro adecuado de estos en las historias clínicas.
- ✓ Se debería incentivar el uso del Dispositivo intrauterino como método anticonceptivo, ya que tiene ciertas ventajas en cuanto a la forma de uso y a su asociación como factor protector al cáncer de cuello uterino demostrada en este estudio.

## CAPITULO IX

### 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjose S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147029.
2. Small W, Jr., Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404-12.
3. Hernández DM, Apresa T, Patlán RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):154-6
4. MINSa, Perú. Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino Ministerio de Salud, Perú. 2017.
5. Bernuy S, Rivera MC, Salazar C, Ramírez F. Dispositivo intrauterino parcialmente migrado e incrustado en serosa de rectosigmoides tras 8 años de inserción. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2015;80(5):412 - 5.
6. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1023-31.
7. Burgo CL-d, Osorio A, Irala JD. Intrauterine device and cervical cancer: we need more evidence. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1185-6.
8. MINSa, Perú. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud, Perú. 2013.
9. Gutiérrez M. Los métodos reversibles de larga duración (LARC), una real opción anticonceptiva en el Perú *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2017;63(1):83-8.
10. INEI, Perú. Cambios en la mezcla de métodos entre las mujeres actualmente unidas, por año de encuesta, según tipo de método usado. Instituto Nacional de Estadística e Informática Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 2016.
11. Cortessis VK, Barrett M, Brown Wade N, Enebish T, Perrigo JL, Tobin J, et al. Intrauterine Device Use and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(6):1226–36.
12. Frega A, Manzara F, Schimberni M, Guarino A, Catalano A, Bianchi P, et al. Human papilloma virus infection and cervical cytomorphological changing among intrauterine contraception users. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016; 20(1):3528-34.
13. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S60-9.
14. Ganacharya S, Bhattoa HP, Batar I. Pre-malignant and malignant cervical pathologies among inert and copper-bearing intrauterine contraceptive device users: a 10-year follow-up study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(2):89-97.
15. Padilha CML, Araujo MLCJ, Souza SAL. Cytopathologic evaluation of patients submitted to radiotherapy for uterine cervix cancer. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017;63(4):379-85.
16. Montalvo G, Coronel JA, Alvarado A, Cantú DF, Flores D, Ortega A, et al. Oncogúa: Cáncer Cervicouterino. *Cancerología*. 2011;6:61-9.
17. Nozar MF, Briozzo L. Cáncer de cuello uterino en Uruguay. Controversias en la prevención. *Rev Méd Urug* 2017;33(1):64-70.
18. Mercado M, Arean C, Gómez M, Paniello I, Mallor F, Lozano M, et al. Influencia de la edad en la prevalencia de Virus de Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres con lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino en la comunidad navarra. *Rev Esp Salud Pública*. 2017 91(8):1-8.

19. Gao G, Smith DI. Human Papillomavirus and the Development of Different Cancers. *Cytogenet Genome Res.* 2016;150(3-4):185-93.
20. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 2017;123(12):2219-29.
21. Cano Giraldo S, Caro-Delgado FV, Lafaurie-Villamil MM. Vivir con cáncer de cuello uterino in situ: experiencias de mujeres atendidas en un hospital de Risaralda, Colombia, 2016. Estudio cualitativo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2017;68(2):112-9.
22. Serra M, Landrian A, Medell M. Cáncer cervicouterino: diagnóstico tardío. Presentación de un caso *Revista Finlay.* 2017;7(1):54-61.
23. De la Garza J, Juárez P. El Cáncer. Primera edición ed. Monterrey, México 2014.
24. Alfaro A, Fournier M. Virus del Papiloma Humano. *Revista médica de Costa Rica y Centroamerica.* 2013;70(606): 211-7.
25. Alarcón MÁ. Los dispositivos intrauterinos: evolución a través de los tiempos, método de inserción, beneficios y riesgos *Médicas UIS* 2007;20(2):121-9.
26. Gómez M, Danglot C, Huerta S, García G. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2003;70 (5):257-63.
27. Ruiz R, Serrano M, Ruiz EF, Mantilla R, Valdivieso N, Olivera M, et al. [Clinical-pathological features and survival in young women with cervical cancer: a retrospective analysis from the instituto nacional de enfermedades neoplasicas]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):218-27.
28. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis: UpToDate 2018 [updated 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>.

## CAPITULO X

### 10. ANEXOS:

#### ANEXO 1

#### Ficha de registro de datos de pacientes Casos

Paciente	E	Diagnóstico Histopatológico	Usuaría de DIU (Tipo)	Tiempo de uso de DIU	Uso de otro método anticonceptivo
1					
2					
...					
...					
...					
...					
89					
90					

## ANEXO 2

### Ficha de registro de datos de pacientes Controles

Paciente	E	Resultado de Papanicolaou del último año	Usuaría de DIU (Tipo)	Tiempo de uso de DIU	Uso de otro método anticonceptivo
1					
2					
...					
...					
...					
...					
89					
90					