DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CELULARES EN MUJERES QUE ASISTEN AL CONTROL CITOLÓGICO EN LA LIGA CONTRA EL CÁNCER EN BARRANQUILLA.

Castillo Alvarez Daniela Melisa

David González Amet Jesús

Pupo Lara Jairo Andrés

Universidad Simón Bolívar

Programa de Medicina

Barraquilla (Atl), Colombia

2016

DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CELULARES EN MUJERES QUE ASISTEN AL CONTROL CITOLÓGICO EN LA LIGA CONTRA EL CÁNCER EN BARRANQUILLA.

Castillo Alvarez Daniela Melisa
David González Amet Jesús
Pupo Lara Jairo Andrés

Informe Final de Ejercicio de Investigación:
Proyecto de Investigación III:

Tutor:
Quintana Sosa Milton Manuel
Magister Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul Genética e Biologia Molecular

Co-Tutor:
Galan Freyle Nataly J
M.S., Ph.D.
Applied Chemistry, Materials
Professor-Researcher, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla-Colombia
Member of Chemical Sensors Development/Chemical Imaging Center,
Univ. Puerto Rico-Mayaguez, PR 00680

Universidad Simón Bolívar
Programa de Medicina
Barraquilla (Atl.), Colombia
2016

Dedicatoria

Dedicamos este proyecto principalmente a Dios, quien nos guío en cada proceso y hasta el final de este proyecto, nos brindó sabiduría, salud, calma y vida en cada momento que lo hemos necesitado, gracias porque nunca nos abandonaste y eres nuestra fuente de fuerza, esperanza y fé.

Agradecemos especialmente a nuestros Tutores, el Doctor Milton Quintana Sosa y la Dra. Nataly J. Galán Freyle, quienes nos brindaron en todo momento su conocimiento, apoyo y paciencia.

Gracias por guiarnos en este peldaño que debimos superar para nuestra formación.

Resumen

A nivel mundial, anualmente se diagnostican 530.000 casos nuevos de cáncer cervicouterino (CaCu) presentándose cifras altas de incidencia e incrementando las tasas de morbilidad y mortalidad. Se ha establecido que el principal factor etiológico de la causa del CaCu es la infección de diferentes tipos de virus oncogénicos como el virus del papiloma humano (VPH) en su mayor prevalencia los tipos 16 y 18.

Para la detección de lecciones escamosas intraepiteliales de alto y bajo grado, tradicionalmente se ha implementado el test de Papanicolaou, con excelentes resultados. La presente investigación se llevó a cabo en mujeres que asistieron a control citológico en la Liga contra el Cáncer de Barranquilla, para determinar la presencia de algunas anomalías celulares no detectadas en Papanicolaou, y de algunos biomarcadores llamados micronúcleos los cuales están validados como indicadores de riesgo de padecer cáncer en humanos.

Palabras clave: Riesgo, Micronúcleos, Cáncer Cervicouterino, citoma, citología.

Abstract

Globally, every year 530,000 new cases of cervical cancer are diagnosed presenting high rates of incidence and increasing rates of morbidity and mortality. It has been established that the main etiological factor of the cause of cervical cancer is infection of different types of oncogenic viruses like human papillomavirus (HPV) the most prevalent types 16 and 18.
For detection of squamous intraepithelial lessons of high and low grade, traditionally it has been implemented Pap test with excellent results. This research was conducted in women who attended cytological screening in the Cancer League of Barranquilla, to determine the presence of certain cellular abnormalities not detected on Pap smears, and some biomarkers called micronuclei which are validated as risk of cancer in humans.

Keywords: Risk, micronuclei, Cervical Cancer, cytology ,cytoma.

Contenido

Resumen IV

Abstract V

Lista de figuras 9

Lista de tablas 10

Introducción 11
1.1 Planteamiento del Problema 12
1.2 Justificación 12

2. Objetivos 15
2.1 Objetivo General 15
2.2 Objetivo específicos 15

3. Marco Teórico 16

4. Diseño Metodológico 25
4.1 Tipo de Estudio 25
4.2 Área de Estudio 26
4.3 Población y Muestra 26
4.4 Instrumento de Captura de Datos 27
4.4.1 Validación del Instrumento 27
4.5 Fase de Análisis de Datos 27
4.6 Procesamiento de muestras para análisis de Micronúcleos 28

5. Resultados y Discusiones 29

6. Conclusiones, Recomendaciones y Perspectivas 37
6.1 Conclusiones 37
6.2 Recomendaciones 37
6.3 Perspectivas 38

7. Referencias Bibliográficas 39

8. Anexo 45
8.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO 45

8.2 Encuesta Detección De Anomalías Celulares En Mujeres Que Asisten Al Control Citológico En La Liga Contra El Cáncer En Barranquilla. 49

Lista de figuras

Pág.

Ilustración 1. Gráfico de barras para el análisis de frecuencia de edades de los pacientes en estudio.....30
Ilustración 2. Diagrama de Dispersión En 2 Dimensiones.....32
Ilustración 3. Diagrama de Dispersión En 3 Dimensiones.....33
Ilustración 4. Porcentaje De Casos Correctamente Clasificados.....34
Ilustración 5. Porcentaje de Casos Correctamente Clasificados Con dos Variables. 35

Lista de tablas

Pág.
Tabla 1. Análisis de frecuencia por edades 29
Tabla 2. Matriz De Confusión 31
Tabla 3. Porcentaje de Casos Correctamente Clasificados 34
Tabla 4. Matriz de Correlación 36

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) continua presentándose como una patología ginecológica significativa en Colombia, considerándose la segunda causa de muerte en mujeres, por encima del cáncer de mama.

A nivel mundial, anualmente se diagnostican 530.000 casos nuevos de cáncer cervicouterino presentándose cifras altas de incidencia e incrementando las tasas de morbilidad y mortalidad. Se ha establecido que el principal factor etiológico de la causa del CaCu es la infección por diferentes tipos del virus oncogénico VPH, siendo los más prevalentes los subtipos 16 y 18.

Actualmente, se han venido implementando programas de cribado para CaCu basados en el test de diagnóstico mediante la prueba de referencia llamada Papanicolaou, la cual solo delimita a determinar células anormales sospechosas de convertirse en precancerosas, razón por la cual, el objetivo de la presente investigación es establecer el posible riesgo de CaCu mediante el test de micronúcleos y el estudio del citoma y su relación con la presencia del virus del Papiloma humano (VPH) en mujeres que asisten a control citológico en la Liga contra el Cáncer de Barranquilla.

La población de estudio estuvo constituida por 47 mujeres dentro de los rangos de 23-71 años, las cuales fueron orientadas acerca de los objetivos del proyecto, se dejá evidenciado por escrito consentimiento informado la aceptación de manera voluntaria de la participación en el proyecto; así mismo respondieron una encuesta detallada, elaborada de acuerdo al protocolo publicado por The Internacional Comisión for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens, en la que se recopiló información sociodemográfica como la edad, historial de salud, cáncer familiar, consumo de cigarrillo, alcohol, enfermedades de transmisión sexual, inicio de actividad sexual y medicación.

Para el desarrollo de esta investigación se tomaron muestras citológicas del área del ectocérvix y endocérvix, con el propósito de determinar presencia de micronúcleos (MN), anomalías celulares.

1.1 Planteamiento del Problema

¿El estudio del citoma tiene relación con las distintas lesiones intraepiteliales en mucosa cervicouterina en mujeres que asisten a control citológico en la liga contra el cáncer en Barranquilla?

1.2 Justificación

El cáncer cervicouterino (CaCu) es considerado una patología y un gran problema de salud pública, que representa el tipo de cáncer más común en las mujeres de todo el mundo [1]. En la población total de mujeres en Colombia aparece en segundo lugar, sin embargo, en mujeres en edades comprendidas entre 15 y 44 años se ha estimado una incidencia de 24,9 casos por 100.000 habitantes [2].

A nivel mundial, se diagnostican 530.000 casos nuevos de cáncer cervicouterino [3] con gastos anuales para su detección y tratamiento alrededor de 8 mil millones de dólares en Estados Unidos [4]. En Colombia, los gastos anuales con una proyección del 2012-2016 para las consultas médicas serán de $428.097.835 sumándoles las incapacidades laborales y las correspondientes pruebas diagnósticas; así mismo, las jornadas educativas para la prevención de este tipo de cáncer serían de $182.813.382 anuales aproximadamente [5].

Está plenamente documentado que el principal agente causal de CaCu es la infección por el virus oncogénico del papiloma humano (VPH), siendo los tipos 16 y 18 los más prevalentes, encontrándose comprometidos en procesos que de alguna manera inducen al desarrollo de inestabilidad cromosómica de las células infectadas, alterándolas morfológicamente, lo que conlleva a la aparición y progresión de neoplasias [6].

Actualmente, se han venido implementando programas de cribado para CaCu basados en las pruebas de diagnóstico mediante la prueba de referencia llamada Papanicolaou, la cual determina células anormales que eventualmente podrían convertirse en precancerosas. Este test presenta baja sensibilidad [7, 8], razón por la cual puede dar como resultado falsos negativos, lo que oculta ocasionalmente el problema subyacente.

Algunas mujeres de bajos ingresos presentan acceso limitado a los servicios de detección y tratamiento de esta enfermedad [9], las cuales son diagnosticadas en etapas tardías; por lo que se requiere una prueba complementaria que refuerce el riesgo de desarrollar CaCu. Con base en esto, las actividades para el tamizaje, control y prevención de esta enfermedad han sido prioridad en salud pública [10]. Por lo anterior, el objetivo de esta investigación es la detección de anomalías celulares en mujeres que asistieron a control citológico en la liga contra el cáncer en barranquilla.

Entre los diferentes tipos de cáncer existentes en Colombia, según estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología (INC) es reportado que esta enfermedad constituye aproximadamente el 16% de los casos nuevos, asociado a muchos factores de riesgos lo que la convierte en una de las primeras causas de incidencia y mortalidad en mujeres [11].

Colombia cuenta con un programa de cribado de cáncer de cuello uterino desde 1975, pero no había tenido éxito debido a la introducción del sistema de atención médica administrada en 1993 [12]. Hace años se predecía que para el año 2000 las tasas de mortalidad para el CaCu se podrían reducir, y a nivel mundial y en países latinoamericanos, no se ha logrado reducir significativamente por esta causa, ya que según la Sociedad Americana Contra el Cáncer, para el año 2014 se presentarán alrededor de 12.360 casos nuevos en Estados Unidos y aproximadamente se calcula que 4,020 mujeres fallecerán por este tipo de cáncer. [12]. Por otra parte, se reporta que para el 2030 aumentará el número de muertes en un 45% en las Américas, encontrándose tres veces más alta la tasa de mortalidad en América Latina y el Caribe que en Norte América. [13].

El Plan Nacional de Colombia 2010-2019, estima que el cáncer conlleva a repercusiones emocionales, sociales y económicas, con la necesidad de intervenciones oportunas que mejoren la calidad de vida y disminución de las tasas de mortalidad [14]. Las tendencias actuales, el incremento de nuevos casos y la prevalencia de CaCu en el país prenden las alarmas en los sistemas de salud, los institutos oncológicos y las diferentes organizaciones como las Ligas contra el cáncer en todos los Departamentos del país que deberán ajustar sus estudios en el ámbito de la investigación científica como es el campo de la Genética y Biología Molecular.

En concordancia con lo anterior, así mismo, la evaluación de micronúcleos en células de exfoliación de epitelio nasal, bucal, de esófago y cérvix han sido validada como un dosímetro específico para exposición a carcinógenos en el hombre [15,16], de ahí la importancia de la aplicación de Micronúcleos (MN) para detectar alteraciones cromosómicas en tejidos aparentemente normales o con lesiones precancerosas, que podrían ayudar a identificar individuos con alto riesgo de desarrollar cáncer.

En Colombia, específicamente en la Costa Atlántica, no existen estudios que relacionen el ensayo de Micronúcleos y riesgo de CaCu. Por lo tanto, esta investigación pretende emplear el ensayo de micronúcleos (MN) en células de exfoliación de cérvix. Por lo anterior, esta investigación complementaría el test de Papanicolaou, permitiendo incrementar así la sensibilidad, especificidad al estudio y llegar a ser una herramienta de interés médico para el diagnóstico temprano, con un abordaje rápido y oportuno al riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino [17].

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Evaluar y caracterizar las diferentes anomalías celulares mediante el estudio del citoma y relacionar las diferentes patologías intrauterinas, incluyendo el riesgo de cáncer en mujeres que asisten al control citológico en la liga contra el cáncer en barranquilla.

2.2 Objetivo específicos

- Relacionar las anomalías celulares con la presencia o ausencia de anomalias en la prueba de Papanicolaou en mujeres que asisten al control citológico en la liga contra el cáncer en barranquilla.

- Analizar y evaluar las diferentes anomalías celulares en el tejido cervicouterino en mujeres que asisten al control citológico en la liga contra el cáncer en barranquilla.

- Establecer la variable con alto nivel de discriminación y de mayor peso para la clasificación de los casos estudiados.

3.Marco Teórico

EL CaCu sigue siendo el segundo tipo de cáncer ginecológico en las mujeres del mundo y la causa principal de muerte en los países en vías de desarrollo [1]. El Instituto Nacional de Cáncer reporta cada año 5.500 casos nuevos de CaCu en Colombia, convirtiéndose esta enfermedad en un importante problema de salud en el país; liderando además, la causa de muerte en las mujeres por encima del cáncer de mama y el cáncer gástrico [18].

Estudios epidemiológicos han evidenciado en la década de 1990 el papel del VPH en la etiología del CaCu, con la participación de algunos tipos oncogénicos que intervienen en la transformación y desarrollo de neoplasia maligna [18]. Por lo cual, la implementación de programas de cribado han sido ampliamente reconocidos en el diagnóstico de lesiones premalignas, sin embargo, a pesar de su éxito han presentado una baja sensibilidad.

Un estudio realizado por Bueno y col (2014) analizaron 174 pruebas de Papanicolaou y se reportó que las frecuencias de micronúcleos fueron mayores en mujeres que presentaron cambios celulares en comparación con el grupo control ($p < 0,001$); concluyendo que el test de micronúcleos podría ser una prueba adicional para la complementación del test de Papanicolau [19]. Por otra parte, estudios realizados en 59 mujeres brasileras con diferentes tipos de anomalías cervicales reportaron que las frecuencias de micronúcleos fueron significativamente mayores en pacientes que presentaron alto grado de lesión intraepitelial escamosa en comparación con mujeres sin anomalías cervicales o procesos inflamatorios ($P < 0,001$), o en las mujeres con presencia de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado ($P < 0,005$), encontrándose un incremento en la frecuencia de micronúcleos en las mujeres con cáncer de cuello uterino que en mujeres con lesiones precursoras [20].

Como consecuencia, el desarrollo de nuevos métodos de cribado eficientes han sido deseables para el rendimiento y efectividad en el control de esta enfermedad; estos métodos incluyen a las pruebas moleculares, debido a su mayor sensibilidad para el pre cáncer y cáncer cervical que el uso del Papanicolaou convencional [14, 21]. Recientemente, ha sido validado el uso de un excelente biomarcador conocido como ensayo de micronúcleos, empleado para predecir riesgo de cáncer en humanos, y además, eventualmente utilizarse como biomonitoreo en aquellas mujeres negativas para Papanicolaou pero con altos índices de micronúcleos, las cuales tienen mayor riesgo de contraer cáncer frente aquellas que tienen bajos índices [15,22].

De acuerdo a lo anterior, en la región Caribe Colombiana no se ha implementado el ensayo de micronúcleos como predictor de riesgo al desarrollo de CaCu y su relación con la presencia del Virus del Papiloma humano (VPH) en el monitoreo de las mujeres que asisten a control ginecológico en la ciudad de Barranquilla; a la fecha no hay publicaciones que relacionen este tipo de estudios en Colombia.

Cáncer

El Cáncer es considerado un problema de salud pública que se ha venido incrementando a nivel mundial y que puede afectar diferentes partes del organismo. Se presenta como tumores o neoplasias malignas que tiene la capacidad de invadir el tejido circundante como el torrente sanguíneo o vasos linfáticos, caracterizándose por una multiplicación acelerada de células anormales y propagándose a otros órganos cercanos por un proceso llamado metástasis [23, 24].

Hanahan y Weinberg (2000) [25] han considerado varias características importantes de cómo actúan las células cancerosas, dentro de las cuales se encuentran: Pignoración de las señales en la capacidad de proliferación y su sostenimiento, promueven la diferenciación celular, evasión a la apoptosis, capacidad invasiva y angiogénica. Por otra parte, las células cancerosas están definidas por propiedades hereditarias, las cuales invaden y colonizan a otros tejidos, ocasionando una masa de células anormales [23]. Estudios estiman que cerca de un 50% y 80% el cáncer puede ser prevenible debido a la identificación de los diversos factores que determinan su incidencia que en su gran parte son agentes exógenos como: humo de tabaco, radiaciones, factores dietéticos, químicos ocupacionales, ambientales, factores socioeconómicos, cambios de estilos de vida y la dieta [26]

Los avances sobre la biología celular y molecular del cáncer permite estudiar el daño genotóxico, alteraciones o mutaciones genéticas asociadas a la aparición de esta enfermedad, permitiendo su diagnóstico a través de biomarcadores en células exfoliadas de humanos tanto de epitelio oral, nasal, tracto urinario y cérvix uterino [27].

Cáncer Cervicouterino

Entre los diferentes tipos de cáncer existentes, el cervicouterino (CaCu) es el más frecuente en la población femenina en países en vías de desarrollo [28]. A nivel mundial este tipo de cáncer ocupa el segundo lugar en muertes por neoplasias, superado por el cáncer de mama [29].

Existe una prueba de rutina llamada Papanicolaou que detecta anormalidades celulares que pueden conllevar a la aparición del Cacu. Sin embargo, la calidad de

obtención de especímenes de Papanicolaou es deficiente y estudios realizados por esta prueba han evidenciado que un 64% de muestras aleatorias carecían de células endocervicales, moco y metaplasia epidermoide, correlacionados con error diagnóstico en 0.87 (P<0.001) [30].

Las diferentes mutaciones de genes que controlan el ciclo celular pueden conllevar a la aparición de células precancerosas, que podrían ser identificadas mediantes técnicas moleculares y con el empleo de bioensayos, el cuál emplea células de exfoliación de epitelios tanto de esófago, nasales, bucales como de cérvix uterino y la evaluación de micronúcleos mediante biomarcadores que evalúen el daño genotóxico ocasionados por factores ambientales como la exposición a carcinógenos y clastógenos en el hombre; y que podrían ser útiles para identificar individuos o grupos de población de alto riesgo para desarrollar cáncer, considerándose una prueba rápida, sencilla y económica que permite ofrecer un complemento en el diagnóstico de riesgo al desarrollo de neoplasias.

Citoma

El ensayo de micronúcleos con enfoque citoma permite mediante la presencia de micronúcleos (MN) y otras anomalías nucleares dentro de las células (citoma), identifica defectos genéticos en el mantenimiento del genoma, envejecimiento acelerado, daño genotóxico, y algunas enfermedades degenerativas. [55].

Células Normales (CN): el núcleo esta uniformemente teñido, es redondo u oval, se distinguen de las células basales porque son de mayor tamaño y el núcleo es más pequeño en relación al citoplasma. No contienen ningún otro cuerpo o estructura aparte del núcleo que contenga ADN, estas células son consideradas como células totalmente diferenciadas y no se observan divisiones celulares. [56].

Célula Micronucleada (MN): se caracteriza por la presencia de un núcleo principal y uno o más pequeñas estructuras nucleares denominadas MN. [56].

Célula binucleada (BN): son células que contienen dos núcleos principales, usualmente los núcleos están muy próximos e incluso podrían hacer contacto, ambos con morfología y tinción similar a un núcleo normal. [56].

Cariorrexis (CR): células que presentan un núcleo que se caracteriza por agregación de la cromatina nuclear. Con respecto a las células de cromatina condensada, ellas tienen un patrón moteado nuclear indicativo de la fragmentación nuclear conducente a la eventual desintegración del núcleo. [56].

Cariolisis (CL): estas células están completamente vacías de ADN y por lo tanto, no tienen núcleo. Es probable que representen una fase muy avanzada en el proceso de muerte celular. [56].

Factores de riesgo

Se ha demostrado que la infección por el virus del Papiloma humano (VPH) es la causa más común para el desarrollo del Cacu [31]. Estudios han reportado que algunas mujeres infectadas por algún tipo de VPH oncogénico a veces no conlleva a la aparición de cáncer cervicouterino [8], sino que existen otros cofactores asociados a la progresión al cáncer como lo son: tabaquismo, edad en el inicio de las relaciones sexuales, número de compañeros sexuales, adquisición de coinfecciones como VIH, Herpes simple tipo 2, inmunosupresión, factores dietéticos, nutricionales, paridad, uso de anticonceptivos orales [31, 32]. Sin embargo, su función específica en la aparición del cáncer cervicouterino es aún poco clara.

Acción de la infección por el VPH

Existen más de 200 tipos de VPH, con diferentes variaciones en su potencial genético y oncogénico [14, 33]. El CaCu es causado por los tipos de VPH de alto riesgo, en donde los más frecuentes son el tipo 16, 18 con un 70% aproximadamente, seguido de los tipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 [14,34]. Cuatro tipos fueron clasificados como los menos frecuentes como los 39, 51, 56, 59 "posiblemente cancerígenos". Los tipos de VPH 6 y 11 son de bajo riesgo clasificados de acuerdo a "no clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos" y son los responsables principalmente en el desarrollo de verrugas genitales [14].

Paridad elevada: Estudios realizados indican que las mujeres con presencia de tres o cuatro embarazos a término, presentan un riesgo de 2.6 veces más alto de aparición de cáncer cervicouterino que aquellas que nunca habían dado a luz. Por otra parte, las mujeres con siete partos o más, presentaron un riesgo 3,8 veces más alto [35]. Otros estudios corroboran esta relación positiva encontrada entre la paridad elevada y el cáncer de cuello uterino [36]. El motivo fisiológico de esta asociación está poco claro, posiblemente factores hormonales vinculados al embarazo o traumatismo cervical asociado con el parto podrían estar correlacionados a la aparición de esta enfermedad.

El uso prolongado de anticonceptivos orales: Los anticonceptivos orales son considerados factores de riesgo, puesto que estudios realizados indican que hay una relación a largo plazo entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y la aparición de CaCu [36].

Otros cofactores*:* Se ha reportado que el tabaquismo es uno de los cofactores ambientales mayormente identificado, encontrándose asociado al riesgo de conllevar a la aparición de lesiones cervicales precancerosas y el CaCu, y otros

tipos de cáncer [36,37]. Estudios reportan que las mujeres fumadoras presentan un mayor riesgo de adquirir VPH que mujeres no fumadoras [37]. Por otra parte, las mujeres que están infectadas por VIH son más propensas a adquirir los diferentes tipos de VPH de mayor prevalencia y de mayor riesgo que aquellas que son seronegativas [36,38] y si estas mujeres con VIH presentan coinfección con otro agente de transmisión sexual como el Herpes o con *Chlamydia trachomatis,* tienen mayor probabilidad de presentar cáncer cervicouterino en comparación con mujeres que no presenten una coinfección [36].

La baja condición socioeconómica también es considerada como un factor de riesgo para adquirir problemas de salud, incluido el cáncer cervicouterino, puesto que los bajos ingresos presentan nutrición deficiente, escasa y conlleva a limitaciones para acceder a los servicios de atención de salud [39]. Si bien, algunos investigadores han postulado que las prácticas higiénicas deficientes o las malas condiciones higiénicas pueden aumentar el riesgo de infección por el VPH o de cáncer cervicouterino, aunque no existen pruebas uniformes que sustenten esta aseveración.

Ensayo de Micronúcleos: Los Micronúcleos son considerados como el resultado de fragmentos de cromosomas acéntricos o cromosomas enteros rezagados, los cuales se producen durante la transición de la metafase/anafase, los cuales requieren de células en división *in vivo* o *in vitro* para ser expresados [41]. Los MN han sido observados e inducidos en varios tipos de células como en linfocitos, células exfoliadas del esófago, entre otras [15, 42].

Las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales son el resultado de eventos tempranos que se presentan debido a causas genéticas, factores ambientales como exposición a compuestos químicos que pueden conllevar al inicio de la carcinogénesis incluyendo el CaCu, siendo el VPH asociado en la inducción de este tipo de alteraciones en el epitelio cervical, desencadenando la iniciación en un proceso maligno [27,43].

Varios estudios han indicado que el ensayo de micronúcleos puede ser usado como una medida de ayuda para el monitoreo de mujeres que se encuentren en riesgo de desarrollar CaCu [15, 17, 43].

Stich y Rosin [44], inicialmente adaptaron el ensayo de micronúcleos a células humanas exfoliadas, y documentaron que hay un incremento entre la exposición a carcinógenos y la frecuencia de MN antes que los síntomas clínicos se manifiesten. Por otra parte, hay estudios que han observado la relación de la frecuencia elevada de MN asociado con el riesgo a desarrollar cáncer en individuos expuestos a carcinógenos [30].

Chi cuadrado

El Chi Cuadrado o Ji-Cuadrado de Pearson hace parte de las pruebas no paramétricas la cual mide la discrepancia entre la distribución observada y otra teórica, igualmente se utiliza para probar la independencia de dos variables entre sí. [53].

La prueba de chi cuadrado se calcula mediante la siguiente formula estadista

$$x^2 = \sum \frac{(fo - fe)2}{fe}$$

Donde X^2= chi cuadrado

∑= "la suma de"

Fo= frecuencia observada

Fe= frecuencia esperada

En la prueba de chi cuadrado la interpretación de esta es dada teniendo en cuenta si el resultado es significativo o no.

Cuando tenemos un X^2< 0,05 da a entender que el resultado es significativo, diciéndonos que se rechaza la hipótesis nula y que las variables estudiadas son dependientes.

Pero si tenemos un X^2< 0,05 da a entender que el resultado no es significativo, por consiguiente se acepta la hipótesis nula y se interpreta que las variables estudiadas son independiente. [54].

Grado de Libertad

Los grados de libertad, es un estimado del número de categoría independiente en un experimento estadístico. Para la utilización de la prueba de chi cuadrado se hace necesario calcular el grado de libertad y esto se realiza utilización la siguiente ecuación [53].

$$gl = n - 1$$

gl= grados de libertad

n= número de casos

Valor P

Es una prueba de contraste de hipótesis, en la cual se observa la probabilidad de error en que incurríamos en casos de rechazar la hipótesis nula (Ho) con los datos que disponemos (3). La prueba de valor P nos sirve como un punto de referencia para saber si se acepta o se rechaza la hipótesis nula.

En la interpretación de esta prueba tenemos que si P-Valor es mayor a la significatividad, la probabilidad de equivocarnos en caso de rechazar la hipótesis nula sería superior al riesgo de equivocarnos. [53].

$$p - valor < \propto \rightarrow Rechazamos\ Ho$$

$$p - valor > \propto \rightarrow Aceptamos\ Ho$$

Lambda de Wilks

Es un estadístico que mide el poder discriminante de un conjunto de variables. Viene dada por:

$$A = \frac{|w|}{|W + B|} = \frac{1}{\pi_{i=1}^{\min(q-1,p)}(1 - \lambda_i)}$$

Toma valores entre 0 y 1 de forma que, cuanto más cerca de 0 esté, mayor es el poder discriminante de las variables consideradas y cuanto más cerca de 1, menor es dicho poder. [54].

Correlación canónica

Es un tipo de análisis estadístico linear de múltiples variables, descrito inicialmente por Hotelling (1935). El objetivo de la correlación canónica es cuantificar la validez de la relación, en este caso entre los dos conjuntos de variables (dependiente e independiente). [55].
La correlación canónica identifica la estructura óptima o la dimensionalidad de cada conjunto de variables, que maximiza la relación entre los conjuntos de variables dependientes e independientes. [55].

Prueba de Sturges: fue propuesta por Herbert Sturges y calcula el número k de intervalos mediante la expresión $k = 1 + \log2(n) = 1 + 3.322 * \log(n)$ donde n es el tamaño de la muestra. [55].

***Consideraciones éticas**:* Este proyecto fue realizado de acuerdo con las normas técnicas, científicas, de buenas prácticas y administrativas para la investigación en salud, del Ministerio de Salud de Colombia resolución número 2378 de 2008. El proyecto es catalogado según esta resolución, como investigación de riesgo mínimo pues no habrá intervención directa de nuevos tratamientos, ni modificación de comportamientos que altere el normal desarrollo y convivencia de las mujeres que conformarán la población objeto de estudio. De esta manera, se tuvo en cuenta la participación de personal profesional capacitado para evitar cualquier tipo de complicaciones por la toma de la muestra biológica como sangrado e infección.

Así mismo, se tuvo cuidado de no ocasionar daños físicos o emocionales, o de no violar el derecho de los informadores a la confidencialidad, haciendo las preguntas en forma delicada y ganando confianza; observando la conducta de los informadores, sin que ellos se den cuenta o dejando de observar o respetar determinados valores culturales, tradicionales o tabúes.

El consentimiento informado fue presentado no simplemente como un formato y una firma si no como un proceso de autorización. Después de que cada persona tuviera claro el objetivo del estudio, la metodología, los riesgos, beneficios y compromisos, luego se les entregó un cuestionario para que lo leyeran en la casa, de tal manera que cada uno tomará una decisión informada con respecto a la aceptación para que participará en el estudio con autonomía y sin coacción.

La presente investigación estuvo marcada en el campo de la Investigación en salud y prevención con el propósito de encontrar herramientas fundamentales a ser usadas en programas de vigilancia epidemiológica que conlleven además a implementar pruebas que faciliten la detección temprana de cáncer cervicouterino, facilitando la toma de decisiones en lo referente al control de la enfermedad.

El estudio no implicó el tratamiento directo de los individuos con agentes químicos o físicos. Los criterios de inclusión de los participantes estaban claramente especificados en la forma de consentimiento y no generó ningún tipo de discriminación social en la población en general. Toda la información generada en el estudio fue codificada de tal manera que los resultados no pueden ser relacionados con los individuos específicos y la base de datos es mantenida solo por el investigador principal.

4. Diseño Metodológico

4.1 Tipo de Estudio

Para el estudio se utilizaron variables cualitativas, como la detección de Micronúcleos en muestras de mucosa cervical. Debido a las anteriores cualidades este estudio es de tipo corte-transversal que agrupa a mujeres con edades comprendidas entre los 23-71 años.

De lo anterior se desprende el cálculo de la muestra necesaria para desarrollar la investigación.

Según: **La Asociación Probienestar de la Familia Colombiana, Profamilia.**

Las mujeres que se han hecho la citología en la ciudad de Barranquilla fueron 1510 y mujeres que conocen acerca de este examen son 1739. Con este dato se estimó el tamaño muestral para poblaciones finitas: [48]

$$n = \frac{NZ^2pq}{d^2(N-1) + Z^2pq}$$

En la cual se conoce la población y las variables a estudiar. Donde:

N: Tamaño de la población o universo (1739 mujeres)
n: Tamaño de la muestra obtener
Z: Nivel de confianza (según la distribución normal estándar, en este trabajo Z=1.96)
d: Error muestral deseable (en este trabajo *d*=0.1)
p: Proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio
q: Proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir, es 1-p.

Como *p* es generalmente desconocido, se suele suponer que *p*=*q*=0.5 que es la opción más segura, porque está dando la misma probabilidad al grupo de estudio.

4.2 Área de Estudio

Barranquilla

Reseña Geográfica:

La ciudad está localizada en el vértice nororiental del departamento del Atlántico, sobre la orilla occidental del río Magdalena, a 7,5 km de su desembocadura en el mar Caribe. Barranquilla se encuentra a una latitud 10º 59' 16" al norte de la línea ecuatorial y una longitud de 74º 47' 20" al occidente de Greenwich, tomando como referencia la plaza de la Paz, punto cero de la ciudad. El área urbana está edificada sobre un plano ligeramente inclinado cuyas alturas extremas, según el Instituto Geográfico Agustín Codazzi, son 4 msnm al oriente y 98 metros al occidente, sobre el nivel del mar. Otras fuentes señalan alturas accidentales en las lomas, hasta de 120 metros fuera de la ciudad.

Extensión total: 154 Km2

Temperatura media: 27,4º Centígrados

4.3 Población y Muestra

La población de estudio estuvo constituida por 47 mujeres que asistieron a controles citológicos en la Liga contra el Cáncer de la Ciudad de Barranquilla. Las participantes fueron orientadas acerca de los objetivos del proyecto y se dejó evidenciado por escrito con previo consentimiento informado la aceptación de manera voluntaria a la participación en el proyecto de investigación; seguido a esto respondieron una encuesta donde se recopilo información sociodemográfica como: edad, historial de salud, cáncer familiar, consumo de cigarrillo, alcohol, exposición a poluentes, uso de drogas psicoactivas, enfermedades de transmisión sexual, enfermedades virales, inicio de actividad sexual y medicación.

Criterio de Inclusión

- Mujeres en control citológico en la liga contra el cáncer de Barranquilla.
- Citologías anormales o normales

Criterio de Exclusión

- Mujeres menores de 18 años

4.4 Instrumento de Captura de Datos

Se realizó una encuesta a las mujeres participantes del estudio con la finalidad de recolectar datos sociodemográficos, antecedentes ginecoobstetricos, procedimientos ginecológicos, exposición a agentes físicos, químicos o biológicos que guardaran o no una relación directa con la presencia de lesiones cervicouterinas.

Este instrumento fue el punto de partida en la caracterización de las pacientes y división de pacientes con presencia o ausencia de enfermedades cervicouterinas y la clasificación etaria de dichas pacientes.

4.4.1 Validación del Instrumento

La encuesta fue elaborada de acuerdo al protocolo publicado por *The Internacional Comisión for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens* [49].

4.5 Fase de Análisis de Datos

En el estudio realizado para las 47 muestras de mucosa cervicouterina se valoró la frecuencia de anomalías celulares detectadas en contraste con los resultados de las citologías y se realizó una clasificación etaria de las pacientes.

Entre las anomalías celulares detectadas en mucosa cervicouterina encontramos Células Multinucleadas (*CeMul), Cariorrexis (*Crrx), Cariolisis (*Crl), células con núcleo fraccionado (*CFrac), células Binucleadas (*CB), células con nucléolos

(*CN), células grandes con núcleo prominente (*CNP), además la variable respuesta células con micronúcleos (*Mic).

Con estos datos se realizó un análisis discriminante usando el programa statgraphics centurión xv, las variables principales fueron micronúcleos, células Binucleadas, Cariolisis y Lesión de alto grado, con estas variables se obtuvo una Correlación Canónica, Lambda De Wilks Y Un Valor-P; Además se realizó una Matriz de Correlación entre las variables.

4.6 Procesamiento de muestras para análisis de Micronúcleos

Las muestras citológicas fueron colectadas con un cepillo citológico del área del ectocérvix y endocérvix en tubos de centrifuga tipo falcon de 15 mL. El material colectado se sumergió en 5 mL de una solución buffer de fosfatos y centrifugado a 1200 rpm por 5 min. El botón celular se suspendió en una solución de metanol-ácido acético en proporción 3:1 y se centrifugo dos veces a la misma velocidad y tiempo. Finalmente, el botón celular se suspendió en 1 mL de solución de metanol-ácido acético y goteado sobre portaobjetos previamente limpios, desengrasados y codificados, posteriormente fueron analizados [50]. Los frotis se dejaron secar a temperatura ambiente, luego se procedió a la tinción mediante el método de Feulgen (Reactivo de Shiff´s) [51], como se describe a continuación:

Las preparaciones fueron lavadas en agua destilada por 5 min e hidrolizadas en HCl 1 N a temperatura ambiente durante 5 min, luego en HCl 1 N a 60°C por 5 min, se repitieron 2 lavados con agua destilada y la tinción se realizó con el Reactivo de Schiff de 10 a 20 min, posteriormente el exceso de colorante fue retirado con agua del grifo por 30 segundos y secados al aire entre 15 y 30 segundos [44]. Por cada paciente, se analizaron tres laminillas para un conteo de al menos 1000 células de mucosa cervical empleando los criterios descritos por Tolbert et al [50].

5. Resultados y Discusiones

En este estudio se realizó un análisis de frecuencia de intervalos de edades utilizando la prueba de Sturges en el programa de Excel 2010; donde la paciente de mayor edad tenía 70 y la de menor edad 23 años. Los resultados dados por la prueba nos muestra la distribución de frecuencia en intervalos de edades de 7 años.

En la **tabla 1** se muestran los rangos de edades y la frecuencia expresada en porcentaje de los 47 pacientes estudiados.

La Figura 1 es la representación gráfica de la tabla 1.

La gran mayoría de las pacientes estudiadas se encontraron en el rango de edad de 44 a 50 años con un 27,7 % de frecuencia.

Tabla 1. Análisis de frecuencia por edades

INTERVALO DE EDADES	FRECUENCIA
23-29 AÑOS	8,5%
30-36 AÑOS	17,0%
37-43 AÑOS	19,1%
44-50 AÑOS	**27,7%**
51-57 AÑOS	14,9%
58-64 AÑOS	8,5%
65-71 AÑOS	4,3%

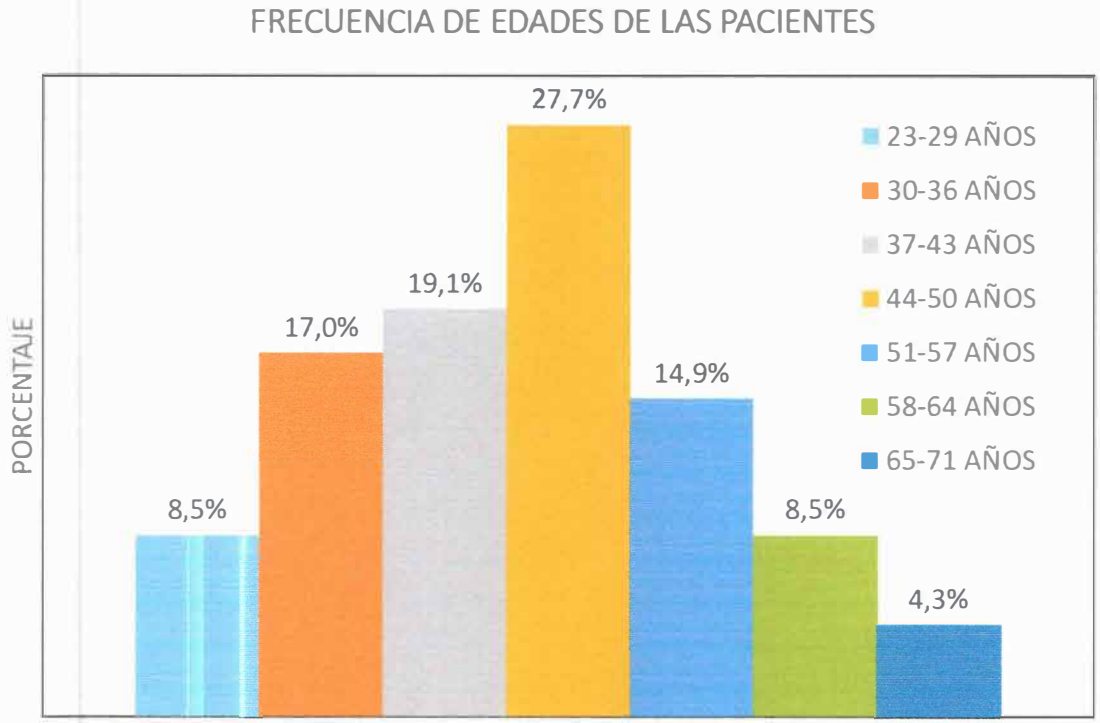

Ilustración 1. Gráfico de barras para el análisis de frecuencia de edades de los pacientes en estudio

Se realizó el análisis discriminante utilizando el programa statgraphics centurión xv donde las variables independientes fueron # Micronúcleos, Multinucleada, Cariorrexis, Cariolisis, Fraccionamiento del núcleo, Células binucleadas, Células prominente con núcleo p, Atrofia, Lesión de alto grado, edad, N de partos, N de abortos. La función discriminante está dada por la siguiente ecuación:

$$D = -14.5632 + 4.49908 * \#Micronucles + 0.289627 * cariolisis - 0.272411 * Células\ binucleadas + 1.06618 * Lesión\ de\ alto\ grado$$

Se realizó el cálculo de las funciones discriminantes teniendo en cuenta los valores de variables cuantitativas. Se utilizaron 47 casos con el fin de desarrollar

un modelo que discriminará en Negativo y Anomalías (o positivo) el resultado de la citología.
Se determinó que 4 variables eran verdaderamente significativas en relación al resultado del Papanicolaou, estas variables fueron: # Micronúcleos, Cariolisis, Células Binucleadas y Lesión de alto grado.
Se obtuvo una **correlación canónica** de **0.85617** cuyo valor es cercano a 1 indicándonos una potencia discriminante de la i-ésima función discriminante.
Se determinó **Lambda de Wilks** quién también mide el poder discriminante de un conjunto de variables y el resultado fue de **0.266975** cuyo valor es cercano a **0** indicándonos un alto poder discriminante.
El **valor –P** fue **< 0.05,** fue estadísticamente significante, con un nivel de confianza del 95%.

Tabla 2 Matriz De Confusión

	Positivos	**Negativos**	**Total**
Positivos	5	1	6
%	83,33%	16,66%	100%
Negativos	0	41	41
%	0%	100%	100%

En esta tabla representamos de forma numérica los casos correctamente clasificados (Discriminados) y aquellos que fueron incorrectamente clasificados (No Discriminados).
De 6 pacientes con citología positiva, la función discriminante logró clasificar 5 "True Positive (TP)" y 1 "False Positive (FP)", es decir, 5 pacientes fueron

correctamente clasificados como positivos y 1 no fue correctamente clasificado. Y de 41 pacientes con citología negativa, 0 fueron "False Negative (FN)" Y 41 "True Negative (TN)".
Sabiendo que el error tipo 1 es el FP y el error tipo 2 es FN.
Solamente 1 muestra fue un FP.

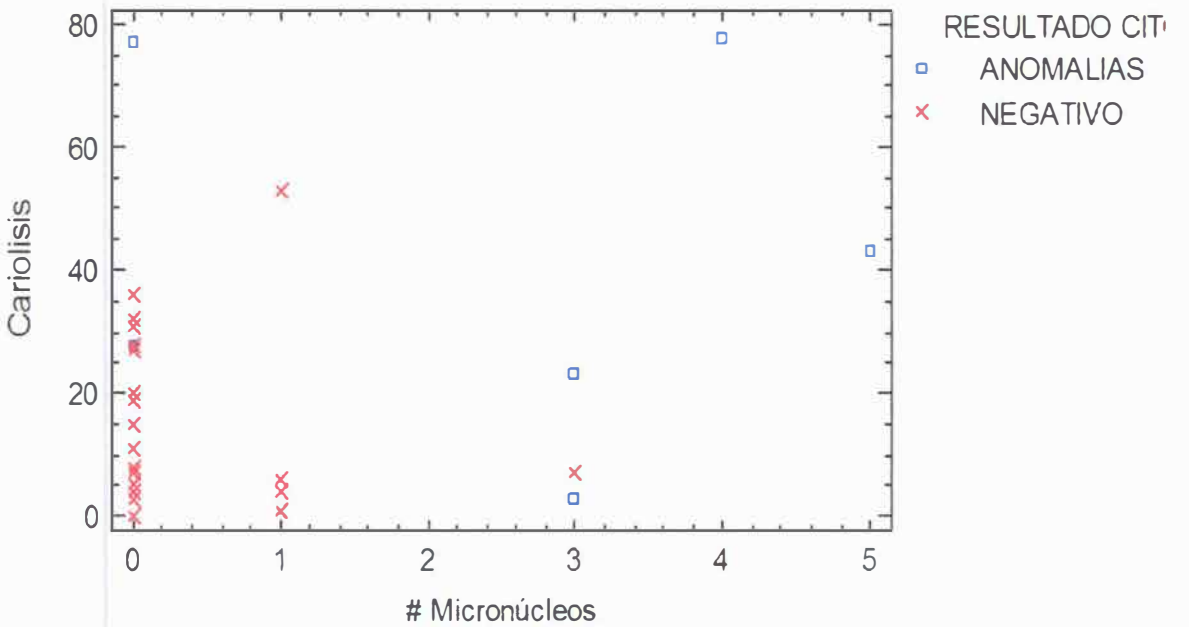

Ilustración 2. Diagrama de Dispersión En 2 Dimensiones

El diagrama de dispersión en 2 dimensiones muestra que la mayoría de los pacientes con resultado negativo en la citología representada por x de color rojo, no mostraron anomalías a nivel del núcleo como la presencia de micronúcleos. Por el contrario, los pacientes con resultado "positivo" o anómalo representados con un cuadrado de color azul, poseen un gran número de anomalías como micronúcleos y Cariolisis.

El eje Y representa la presencia o el desarrollo de Cariolisis, y el eje X el número de micronúcleos como se muestra en la Ilustración 2; en ella se observa la distribución de los datos en dos dimensiones, utilizando las variables micronúcleos y Cariolisis quienes reflejan una clara separación de los pacientes con resultado positivo y negativo en su citología .

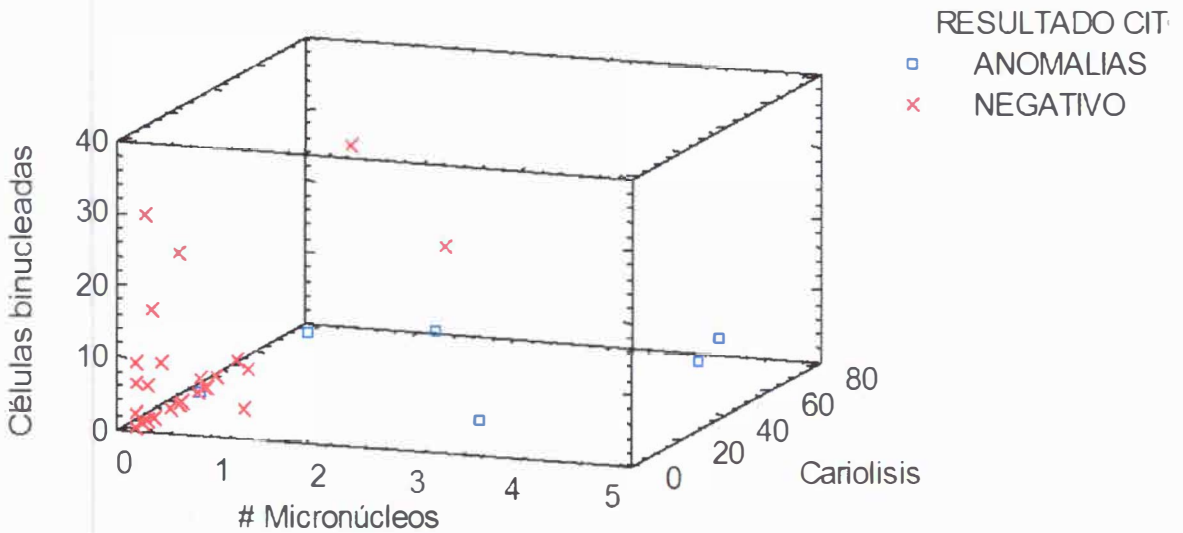

Ilustración 3. Diagrama de Dispersión En 3 Dimensiones

En la ilustración 3. Se observa la distribución de los datos al añadir una variable extra que es la presencia de células binucleadas, no realizamos una representación gráfica de la distribución con 4 variables debido a que esta no se puede visualizar.

En el diagrama de dispersión tridimensional (3D) podemos observar que los pacientes con un resultado negativo en la citología presentaron un alto número de células binucleadas y Cariolisis, sin la presencia de células con Micronúcleos. Los pacientes con resultado "positivo" o anómalo en su citología presentaron células con micronúcleos y células en estado de Cariolisis.

En adición se realizó el análisis discriminante para determinar el porcentaje de casos correctamente clasificados teniendo en cuenta una sola variable independiente de la función de discriminación con el fin de determinar que variable tuvo más peso en la clasificación de los casos.

En la Tabla 3 se observa el porcentaje correctamente clasificado de los casos según cada variable independiente, donde se muestra que la variable # Micronúcleos fue la que genera mejor clasificación de los casos, con un valor de 93,26%, mientras que la variable Células Binucleadas clasifica correctamente los casos en un 31,91%. En la Ilustración 4 se muestra la representación gráfica de la tabla 3.

Tabla 3 Porcentaje de Casos Correctamente Clasificados

ALTERACIONES	PORCENTAJE DE CORRECTAMENTE CLASIFICADOS
#Micronúcleos	93,62%
Células Binucleadas	31,91%
Cariolisis	82,98%
Lesión de Alto Grado	89,36%
Células con Núcleo Prominente	72,34%

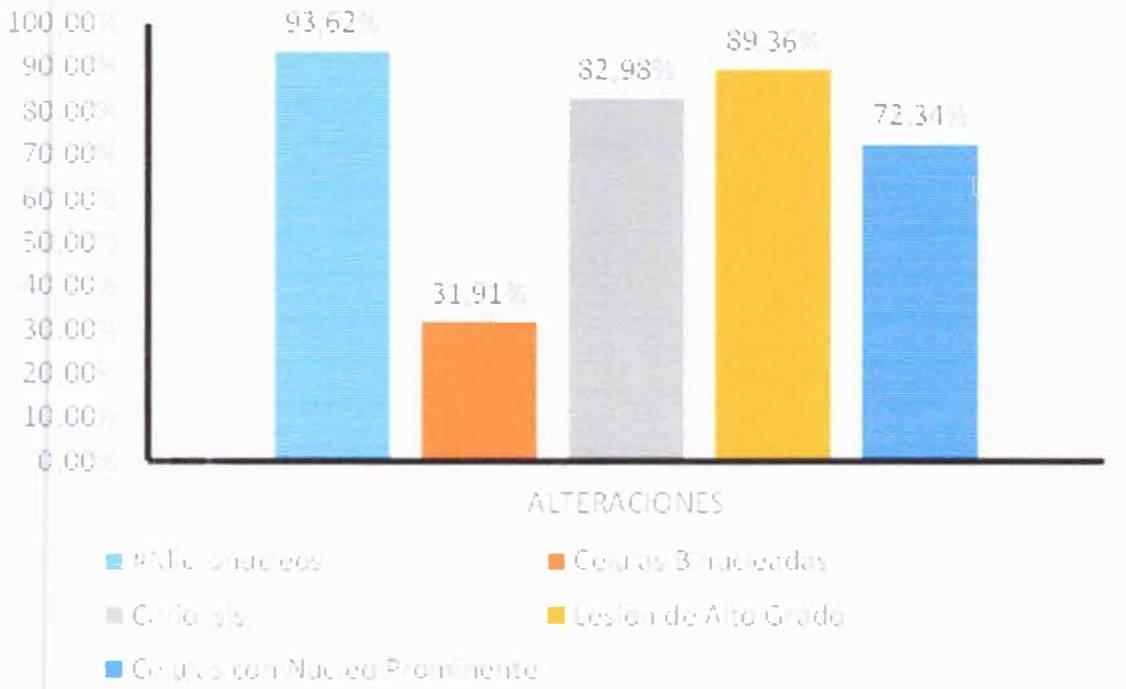

Ilustración 4. Porcentaje De Casos Correctamente Clasificados

En la ilustración 5 se muestra el porcentaje de casos correctamente clasificados teniendo en cuenta la combinación de dos variables independientes, donde la variable principal es el número de Micronúcleos el cual se mantuvo constante en todas la combinaciones y las variable secundarias fueron Células Binucleadas, Cariolisis, lesión de alto grado y células con Núcleo Prominente.

Observamos en la ilustración 5 que el porcentaje de casos correctamente clasificados es de 93.62 % al utilizar el número de micronúcleos como única variable. Al añadirle otra variable a la función no se evidencia un aumento de dicho porcentaje, dándonos a entender que la variable principal y de mayor peso para la clasificación de los casos es efectivamente el número de MN.

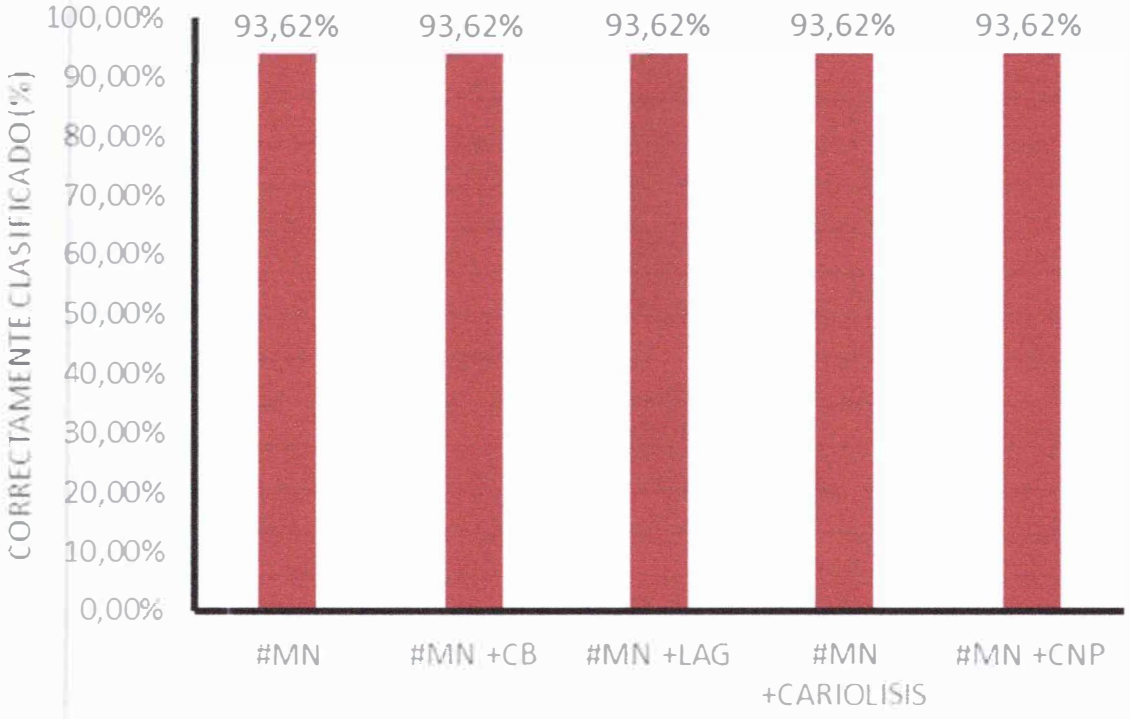

Ilustración 5 Porcentaje de Casos Correctamente Clasificados Con dos Variables.

Tabla 4 Matriz de Correlación

Correlación	# Micronúcleos	Cariolisis	Lesión de alto grado	Células binucleadas	Células con núcleo prominente
# Micronúcleos	1	0.4014	0.2817	0.3127	-0.1148
Cariolisis	0.4014	1	-0.0683	0.0844	-0.0746
Lesión de alto grado	0.2817	-0.0683	1	0.1531	0.1536
Células binucleadas	0.3127	0.0844	0.1531	1	-0.0866
Células con núcleo prominente	-0.1148	-0.0746	0.1536	-0.0866	1

En la Tabla 4 se muestra el coeficiente de Pearson, el cual nos proporciona la descripción numérica de la correlación de las variables; estos datos se evalúan teniendo en cuenta el intervalo de 1 - 0 como correlación positiva y 0 – (-1) una correlación negativa; si estos números son próximos a cero (0) no existe correlación entre ellas.
Observamos que todas las variables presentan valores cercanos a cero, interpretando que estas variables no se correlacionan entre sí. Por lo tanto, cada una de estas variables en la función de discriminación nos brinda una información adicional e independiente para la clasificación de los casos.

6. Conclusiones, Recomendaciones y Perspectivas

6.1 Conclusiones

- Se encontró que la mayoría de las pacientes que asisten al control citológico en la Liga Contra el Cáncer en Barranquilla que presentaron una alta frecuencia de células con micronúcleos y en estado de Cariolisis, tenían resultados positivos en la prueba de Papanicolaou; caso contrario con las pacientes que presentaron una alta frecuencia de células binucleadas las cuales presentaron una prueba de Papanicolaou negativa.

- Se estableció que la variable con alto nivel de discriminación y de mayor peso para la clasificación de los casos estudiados es efectivamente el número de Micronúcleos.

- El Estudio Del Citoma podría perfilarse como prueba diagnóstica complementaria a la prueba de Papanicolaou.

6.2 Recomendaciones

- A la universidad realizar el seguimiento de las pacientes con lesiones cervicouterinas a través del estudio del citoma.

- Al programa de medicina seguir realizando estudios de este tipo para determinar cómo se comporta la enfermedad en el departamento del atlántico. Identificar el perfil epidemiológico del departamento y así permitir al programa diseñar planes de intervención que puedan ser ofrecidos a comunidades vulnerables.

- A la comunidad que le permitan a la Universidad Simón Bolívar hacer intervenciones para llevar el control de la enfermedad.

6.3 Perspectivas

- Continuación del proyecto a largo plazo incorporando nuevas pacientes.
- El planteamiento de un análisis discriminante de tipo predictivo, el cual no se pudo realizar por número de muestras insuficientes.

7.Referencias Bibliográficas

1.Cancer Facts & Figures. American Cancer Society, 2014. Atlanta.

2.Red de Institutos Nacionales de Cáncer (RINC/UNASUR). Informe preliminar reducido sobre la situación del control del cáncer de cuello uterino en 8 países de Latinoamérica. 2012.

3.Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino: un futuro más saludable para niñas y mujeres. 2013.

4.Gaffney M, Eichwald J, Gaffney C, Alam S. Early hearing detection and intervention among infants—Hearing Screening and Follow-up Survey, United States, 2005–2006 and 2009–2010. In: Use of selected clinical preventive services to improve the health of infants, children, and adolescents—United States, 1999–2011. MMWR 2014; 63(No. Suppl 2).

5. Díaz Y, De Jesús M. Costos médicos del programa de prevención de cáncer de cuello Uterino en Bogotá. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales U.D.C.A Facultad de ciencia y tecnología programa de Química Farmacéutica Bogotá D.C. 2013.

6.Hellman K, Hellström AC, Pettersson BF. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution.Cancer Med. 2014; Apr;3:284-92.

7.Bolanca IK, Vranes J. Diagnostic methods and techniques in preventing cervical carcinoma. Part I: Conventional cytology and new cytological methods. Med Glas 2010; (Zenica).7:12-7.

8.Zappacosta R, Lattanzio G, Viola P, Ianieri MM, Gatta DM, Rosini S. A very rare case of HPV-53-related cervical cancer, in a 79-year-old woman with a previous history of negative Pap cytology.ClinInterv Aging. 2014; 9:683-8

9.Minig L, Patrono MG, Romero N, Rodríguez Moreno JF, Garcia-Donas. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIB.World J Clin Oncol. 2014;5:86-92.

10.Wiesner-Ceballos, Carolina, Moreno, Raúl Hernando Murillo, Piñeros Petersen, Marion, Tovar-Murillo, Sandra Lourdes, Cendales Duarte, Ricardo, & Gutiérrez, Martha Cielo. Control del cáncer cervicouterino en Colombia: la perspectiva de los actores del sistema de salud. Revista Panamericana de Salud Pública. 2009; *25*:1-8.

11.Virus De Papiloma Humano "Primera causa de Cáncer de Cuello Uterino". Boletín Epidemiológico Semanal 2014; Volumen 3(7).

12.Chocontá-Piraquive LA, Alvis-Guzman N, De la Hoz-Restrepo F. How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? TheColombian case. BMC HealthServ Res. 2010;10:270.

13.El cáncer cervicouterino en las Américas. Organización panamericana de salud y Organización mundial de la salud Globocan 2012. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3595&Itemid=3637&lang=es.

14.Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, Consolaro ME. A review of methods for detect human Papillomavirus infection.Virol J. 2012;9:262.

15.Ambroise MM, Balasundaram K, Phansalkar M. Predictive value of micronucleus count in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma.TurkPatoloji Derg. 2013;29:171-8.

16.Aires GM, Meireles JR, Oliveira PC, Oliveira JL, et al. Micronuclei as biomarkers for evaluating the risk of malignant transformation in the uterine cervix.GenetMol Res. 2011;10:1558-64.

17.Nersesyan AK. Possible role of the micronucleus assay in diagnostics and secondary prevention of cervix cancer a minireview. Tsitol Genet. 2007;41:64-6.

18.Aponte-González J, Fajardo-Bernal L, Diaz J. et al. Cost-effectiveness analysis of the bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines from a societal perspective in Colombia. 2013.

19.Bueno CT, Dornelles da Silva CM, Barcellos RB, da Silva J, Dos Santos CR, Menezes JE, Menezes HS, Rossetti ML Genet Mol Biol. 2014 Sep;37(3):496-9. Association between cervical lesion grade and micronucleus frequency in the Papanicolaou test.

20.Meireles JR, Aires GM, Oliveira PC, Oliveira JL, Araújo EL. Micronuclei as biomarkers for evaluating the risk of malignant transformation in the uterine cervix. Genet Mol Res. 2011;10(3):1558-64.

21.Poljak M, Oštrbenk A. The Abbott RealTime High Risk HPV test is a clinically validated human papillomavirus assay for triage in the referral population and use in primary cervical cancer screening in women 30 years and older: a review of validation studies. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2013; 22:43-7.

22.Gayathri B, Kalyani R, Hemalatha A, Vasavi B.J Cytol. Significance of micronucleus in cervical intraepithelial lesions and carcinoma. 2012; Oct;29(4):236-40.

23.Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, Longacre M.. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. Int J Mol Sci. 2013;14:21087-113.

24.Doll R. and Peto R. Epidemiology of cancer. En: Weatherall, D.J., ledingham,J. G. y Warell W.A. (Eds) Oxford textbook of medicine. Oxford, U.K. 1987;pp.4.95-4.123.

25.Hanahan, D and Weinberg, R.A. The hallmark of cancer. Cell. 200;100: 57-70.

26.Xue YQ, Di JM, Luo Y, Cheng KJ, Wei X, Shi Z. Resveratrol Oligomers for the Prevention and Treatment of Cancers.Oxid Med Cell Longev. 2014;765832.

27.Guzmán P, Gonsebatt M. E, Vega L, Salazar A. M, Montero R, et al. Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. Mutat Res. 1997;386:219-228.

28.Baena A, Almonte M, Valencia ML, Martínez S, Quintero K, Sánchez GI. Trends and social indicators of both mortality breast cancer and cervical cancer in Antioquia, Colombia, 2000-2007. Salud Publica 2011; Mex.53:486-92.

29.Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer Instituto nacional de estadística y geografía. 2010; México, D.F.

30.Ojeda J et al., 2002. Infecciones Genitales Por Virus Papiloma Humano. 2002. Revista Medwave. 2: 342-350.

31.Vu LT, Le HT. Cervical human papilloma virus infection among the general female population in Vietnam: a situation analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12:561-6.

32.Muñoz, Nubia, et al. HPV in the etiology of human cancer. Science Direct.Vaccine. 2006; 24S3 S3/1–S3/10. USA. 10pp.

33.Şahiner F, Kubar A, Yapar M, Şener K, Dede M, Gümral R. Detection of major HPVs by a new multiplex real-time PCR assay using type-specific primers. J Microbiol Methods. 2014; 97:44-50.

34.Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X,et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.NEngl J Med. 2003;348:518-27.

35.Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group.Lancet. 2002; 359:1093-101.

36. Bosch FX, de Sanjosé S..The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Dis Markers. 2007;23:213-27.

37.Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica.Br J Cancer. 2001; 84:1219-26.

38.Gaffikin L, Ahmed S, Chen YQ, McGrath JM, Blumenthal PD. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs.Int J Gynaecol Obstet. . 2003;80:41–7.

39.Dos santos IS, Beral V. Socio-economic differences in reproductive behaviour. IARC Scientific Publications. 1997;138:285–308.

40. Stromber H, Tinnerberg H, Mickoczy Z. The usefulness of cytogenetic biomarkers as intermediate endpoints in carcinogenesis.Int J Hyg Environ Health. 2001;204: 43-.47.

41.Kirsch-Volders M, Bonassi S, Knasmueller S, et al. Commentary: critical questions, misconceptions and a road map for improving the use of the lymphocyte cytokinesis-blockmicronucleus assay for in vivo biomonitoring of human exposure to genotoxic chemicals-a HUMN project perspective.Mutat Res. 2014; 759:49-58.

42 Muñoz N, Hayashi M, Bang LJ, et al. Effect of riboflavin, retinol, and zinc on micronuclei of buccal mucosa and of esophagus: a randomized double-blind intervention study in China. J Natl Cancer Inst. 1987; 79:687-91.

43.Aires GM, Meireles JR, Oliveira PC, Oliveira JL et al.. Micronuclei as biomarkers for evaluating the risk of malignant transformation in the uterine cervix.Genet Mol Res. 2011;10:1558-64.

44.Stich HF, and Rosin, M. Quantitating the synergistic effect of smoking and alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal mucosa cells, Int J Cancer. 1983; 31:305-308.

45.Dijkstra MG, Snijders PJ, Arbyn M, Rijkaart DC, et al. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. Ann Oncol. 2014;25:927-35.

46.Suwalska A, Owczarek W, Fiedor P.. Clinical usefulness of diagnostic methods for human papilloma virus dependent lesions].Pol MerkurLekarski. 2014;36:129-32.

47.Luu HN, Dahlstrom KR, Mullen PD, VonVille HM, Scheurer ME. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2013;2:367-90.

48.Wayne, Daniel. Bioestadistica. Base para el análisis de las ciencias de la salud. Georgia State University. Editorial Limusa S.A, de CV. 1991; México. D.F.

49. Carrano AV, Natarajan AT. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPEMC publication no 14. Considerations for population monitoring using cytogenetic techiniques. Mutat. Res. 1988; 204:379-406.

50.Leal-Garza, C.H., Cerda-Flores, R.M., Leal-Elizondo, et al. Micronuclei in cervical smears and peripheral blood lymphocytes from women with and without cervical uterine cancer. Mutat. Res. 2002; 515: 57-62.

51.Tolbert, P.E., Shy, C.M., and Allen, J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears methods development. Mutat Res. 1992; 271: 69-77.

52.Cortés-Gutiérrez EI, Dávila-Rodríguez MI, Vargas-Villarreal J, et al. Association between human papilloma virus tyoe infections with micronuclei frequencies. Prague Med Rep. 2010;111:35-41.

53.Epidemiologia Heramientas informticas - Proyecto PIIDUZ-07: WebQuest [En ligne]. Epidemiologia Heramientas informticas - Proyecto PIIDUZ-07: WebQuest; [cité le 3Nov2016]. Disponible:http://www.winepi.net/epi2/webquest/wq10/pag5.htm

54. Vasallo JM, Bonmatí AN. Inferencia estadística. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. 2015;:45–95.

55.Zalacain M., Sierrasesúmaga L., Patiño A.. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2005 Ago [citado 2016 Nov 03] ; 28(2): 227-236. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005003300007&lng=es.

56. Torres-Bugarín Olivia, Ramos-Ibarra María Luisa. Utilidad de la Prueba de Micronúcleos y Anormalidades Nucleares en Células Exfoliadas de Mucosa Oral en la Evaluación de Daño Genotóxico y Citotóxico. Int. J. Morphol. [Internet]. 2013 Jun [citado 2016 Nov 03] ; 31(2): 650-657.Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071795022013000200050&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022013000200050.

57.Ortega Ileana, Martín Alberto, Díaz Yusbelly. Distribución, parámetros poblacionales y dieta de Astropecten marginatus (Asteroidea: Astropectinidae) en el Atlántico venezolano. Rev. biol. trop [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Nov 02] ; 59(1):53-69.
Available from:http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442011000100005&lng=en.

8. Anexo

8.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CELULARES EN MUJERES QUE ASISTEN AL CONTROL CITOLÓGICO EN LA LIGA CONTRA EL CÁNCER EN BARRANQUILLA.

Yo _____, mayor de edad, he sido informado que LA UNIDAD DE INVESIGACION CIENTIFICA DESARROLLO E INNOVACION EN GENÉTICA Y BIOLOGIA MOLECULAR de la Universidad SIMÓN BOLÍVAR realizará el estudio **"DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CELULARES EN MUJERES QUE ASISTEN AL CONTROL CITOLÓGICO EN LA LIGA CONTRA EL CÁNCER EN BARRANQUILLA.".** Se me ha solicitado participar voluntariamente como sujeto de estudio.

OBJETIVO Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Evaluar la aplicación del test de Micronúcleos para determinar la predisposición a cáncer cervicouterino y la técnica de PCR en la detección del virus del Papiloma humano. Con el propósito de encontrar herramientas fundamentales a ser usadas en programas de vigilancia epidemiológica, que conlleven además a implementar pruebas que faciliten la detección temprana de efectos precoces y la prevención del cáncer, facilitando la toma de decisiones en lo referente al control y prevención de esta patología.

YO HE SIDO INFORMADO SOBRE LOS OBJETIVOS, PROPÓSITO, JUSTIFICACIÓN, METODOLOGÍA, RIESGOS Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO. En este estudio serán seleccionados 91 mujeres que asistan a controles citológicos, y cumplan con los criterios de inclusión con el fin de obtener una muestra citológica y una de sangre periférica para realizar en ella el ensayos de citogenética y biología molecular (PCR) para evaluar cuál de estos serviría de apoyo diagnóstico para determinar el riesgo del cáncer cervicouterino. El propósito

de la investigación tiene relevancia social y científica y obedece a una problemática de salud pública.

Sobre la competencia, formación integral y calidad de los investigadores es responsable la Universidad SIMÓN BOLÍVAR.

Los resultados del estudio son confidenciales y serán informados y explicados de manera personal y confidencial al grupo objeto de estudio en forma anónima por parte del profesor **MILTON QUINTANA SOSA** investigador principal. Los datos no serán utilizados con otra finalidad distinta al de esta investigación.

REQUERIMIENTOS. Yo, en pleno uso de mis facultades mentales, libre y consciente, estoy de acuerdo en participar en este estudio y entiendo que éste requiere de mi lo siguiente: Contestar un cuestionario de aproximadamente 20 minutos, para suministrar información personal referente a mi edad, estado de salud, estilo de vida, historia ocupacional y familiar. Si soy seleccionado para el estudio debo donar 10 mL de sangre tomada de la vena del brazo, una muestra citológica y un raspado de mucosa oral para ser utilizados en las siguientes pruebas in vitro: test de Micronúcleos en sangre periférica, en muestra citológica y en mucosa bucal, las cuales se llevarán a cabo en LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN CIENTIFICA DESARROLLO E INNOVACION EN GENÉTICA Y BIOLOGIA MOLECULAR de la Universidad SIMÓN BOLÍVAR.

RIESGOS DE PARTICIPACIÓN. Los riesgos potenciales de participación en el estudio son sangrado e infección en el sitio de la toma de la muestra de sangre, los cuales serán controlados por un profesional experto en la toma de muestras de sangre del brazo y el empleo de técnicas médicamente aceptadas y uso de jeringas y/o tubos y agujas estériles nuevas.

Para garantizar la confiabilidad de la información suministrada, los resultados de las pruebas serán codificados y se darán a conocer en forma grupal más no individual en un seminario, con el propósito de hacer una autorreflexión, luego de haber recibido una serie de conferencias.

Tengo claro que no se me proveerá con ninguna compensación económica.

YO ENTIENDO QUE

Mi participación es completamente voluntaria y que puedo rehusarme a responder cualquier pregunta si así lo deseo o puedo tomar libremente la decisión de finalizar mi participación en este monitoreo en cualquier momento, sin que ello represente perjuicios de índole legal con mi trabajo.

Esta investigación fue evaluada y aprobada por el comité ético de la Universidad Simón Bolívar. La información recolectada será tratada de manera confidencial y mis respuestas serán reunidas con las de otros participantes para obtener resultados grupales.

La UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR se compromete a vigilar que las muestras de sangre sean tomadas por un profesional experto y autorizado y en forma aséptica para evitar complicaciones.

Puedo preguntar cualquier interrogante o duda que tenga antes, durante o después del estudio, al investigador principal MILTON QUINTANA SOSA de la Universidad SIMÓN BOLÍVAR responsable del estudio, en LA UNIDAD DE INVESIGACION CIENTIFICA DESARROLLO E INNOVACION EN GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR ubicado en la carera 59 Numero 59- 36 de la ciudad de Barranquilla, en los teléfonos 3444333 Ext. 248 – 249.

La firma del documento del consentimiento informado es requerida para todas las personas participantes en un estudio como éste.
Los procedimientos alternativos principales incluyendo procedimientos experimentales en este estudio, me han sido explicados en un lenguaje claro que yo he podido entender.

Los riesgos y molestias que pueden presentarse me han sido explicados claramente.

Entiendo que como mi nombre no será vinculado con los resultados del estudio, el investigador principal y sus coinvestigadores no estarán en la posibilidad de informar a ninguna otra persona sobre los resultados míos de la pruebas.

Los resultados de este estudio podrán ser divulgados y/o publicados en revistas científicas en forma grupal sin que se dé a conocer mi nombre.

He leído este consentimiento, he entendido en qué consiste este estudio y también me fueron aclaradas las dudas al respecto, en consecuencia voluntariamente acepto participar como sujeto de estudio en el monitoreo biológico **"DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CELULARES EN MUJERES QUE ASISTEN AL CONTROL CITOLÓGICO EN LA LIGA CONTRA EL CÁNCER EN BARRANQUILLA.".**

_____ _____

Nombre del participante Firma del participante

Nombre del testigo

Firma del testigo

Milton Quintana Sosa
Director
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
DESARROLLO E INNOVACIÓN EN GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
DIRECTOR DEL PROYECTO

8.2 Encuesta Detección De Anomalías Celulares En Mujeres Que Asisten Al Control Citológico En La Liga Contra El Cáncer En Barranquilla.

CUESTIONARIO PERSONAL

I .Datos generales

CODIGO_____

1. Edad____ en años:
   Seleccione el rango de edad en el cual se incluiría:

   A.16-20 años

   B.21-25 años

   C.26-30 años

   D.31-35años

   F.36-40 años

   G.41-45 años

   H.46-50 años

   I.51-55 años

   J.56-60 años

   k. 61-65 años

   l. más de 65 años

2. Fecha de nacimiento___/___/___

3. Grupo étnico: Negro ( ), Blanco ( ), Indígena ( ), Mestizo ( )
Otro_____

4. Estado civil.

a. soltera

   b. Casada

   c. Divorciada o separada

   d. Viuda

   f. Unión libre

5. Nivel educativo alcanzado

a. bachiller académico
b. estudios universitarios
c. posgrado
d. otros_____

II. Posibles exposiciones (Químicas, físicas y biológicas).

6. ¿ha estado expuesta a algunas de estas sustancias:

Derivados de petróleo____ Tintas/Colorantes ____
Solventes orgánicos____
(Informe el tiempo de exposición):___

- Otros ____

¿Cuáles?_____

7. Se ha realizado examen de diagnóstico por radiografía últimamente

Si ( ), No ( ). Cuando_____ _____

8. ¿Fuma? : Si ( ) No ( )

9. ¿Cuántos años lleva fumando?_____

10. ¿Todavía fuma?: Si ( ), No ( ). Si su respuesta es NO, ¿hace cuántos años dejó de fumar? _____

11. Si su respuesta es afirmativa, ¿Cuántos cigarrillos al día fuma?: Menos de medio Paquete ( ), De medio a un paquete ( ), Uno a dos paquetes ( ) Más de dos paquetes ( ).

12. Medicamentos utilizados rutinariamente / Indicar la frecuencia:

- Vitaminas y suplementos ____
- Píldoras para presión_____
- Antibióticos ___

Otros medicamentos:_____

13. Está bajo algún tipo de tratamiento Si ( ), No ( )

¿Cuál?_____

14¿Consume bebidas alcohólicas?. Si ( ) No ( )
Frecuencia:_____

III .Aspectos de la dieta
15 ¿Ingiere frutas y verduras?
Si ( ), No ( )

Frecuencia:_____

16 ¿Ingiere carnes Rojas y blancas?
Si ( ), No ( )

Frecuencia: _____

17 Prefiere las carnes: crudas ( ), medio cocidas ( ) bien cocidas ( ) gordas ( ) magras ( )

IV posibles enfermedades padecidas.

18. Enfermedades padecidas: Cáncer ( ) VIH ( ), anemia ( ) dolencias cardíacas ( ) diabetes ( ) Otras. _____

19. ¿Tiene conocimiento de alguna mal formación congénita, o dolencia hereditaria que afecten a sus padres, hermanos o cónyuge? Si ( ) No ( ). ¿Cuál? (es) _____

20. ¿Usted y su cónyuge han tenido dificultades para concebir? _____
¿Han sido diagnosticados como estériles? Si ( ) No ( )

21. ¿Historia de aborto espontáneo?
Si ( ), No ( )

22. ¿Historia de bebes con defectos? Si ( ) No ( ). Cuales _____

23. Caso de cáncer en la familia: Si ( ) No ( ) – Grado de parentesco: _____

24. Tipos de cáncer: Piel ( ), Mama ( ), Leucemia ( ), Esófago ( )

Otros_____

V. Componentes ginecológicos.

25) Examen citológico anterior.

F .Cual fue la fecha aproximada del último examen citológico_____

_____

26) Número de embarazos

Si es más de un embarazo incluirse en algunas de las siguientes categorías.

a. Ninguno
b. de 1-3
c. de 4-6
d. de 7-9
f. de 10-12
g. de 13-15
h. de 16-18
j. más de 18

27) Número de Hijos _____

28) Edad de inicio de relaciones sexuales

Inclúyase en alguna de las siguientes categorías

a. 9 a 15 años
b. 16 a 20 años
c. 21 a 25 años
d. 26 a 30 años
f. 31 a 35 años
g. 36 a 40 años
h. más de 40 años

29) Edad del primer embarazo

Inclúyase en alguna de las siguientes categorías.

a. 9 a 15 años
b. 16 a 20 años
c. 21 a 25 años
d. 26 a 30 años
f. 31 a 35 años
g. 36 a 40 años

h. más de 40 años
f. no tiene embarazos

30) Frecuencia de embarazos
a. Ningún embarazo
b. cada año
c. cada 2 años
d. cada 3 años
f. cada 4 años
g. cada 5 años o más
h. solo un embarazo
31) Numero de compañeros sexuales.

a. Uno
b. Dos
c. Tres o más

32) Enfermedades venéreas previas
a. Ninguna
b. Papilomas
c. Candilones
d. Gonorrea
f. Herpes
g. Tricomas
h. Otros

31) Enf. Venérea en la pareja
a. Ninguna
b. Papilomas
c. Candilones
d. Gonorrea
f. Herpes
g. Tricomas
h. Otros

33) usa métodos anticonceptivos.
a. ninguno

b. Orales.
C. Barrera
d. Quirúrgico
f. Dispositivos

g. Inyección.

34). Síntomas actuales
a. Descarga vaginal
b. Sangrado intermenstrual
c. Sangrado Post-menopausia
d. Sangrado Post-coito
Otros _____

31). Usted se ha vacunado contra el Virus del Papiloma humano?

Sí_____ No_____

¿y a qué edad?

a. 9 a 15 años
b. 16 a 20 años
c. 21 a 25 años
d. 26 a 30 años

Fatiga visual	Si	No	Cefalea al leer	Si	No

Es importante para la investigación tener referencias sobre la agudeza visual del adolecente participante, por esta razón se tabulara el tamizaje visual, en donde se colocaran los valores de agudeza visual sin corrección y con corrección de cada uno de los ojos y de ambos ojos al tiempo.

Agudeza visual		
	Sin correccion	Con correccion
OD		
OI		
AO		
Vision de colores		
Rojo	Amarillo	Azul
Verde	Negro	Blanco
Perimetria: otros meridiano		

A continuación se hará un análisis de los datos encontrados y se anotaran las observaciones a tener en cuenta.

Análisis y observaciones:

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Por último se colocara el diagnostico concluido con base a los hallazgos en la historia clínica.

Diagnóstico: _____

2. EL SEGUIMIENTO ACADÉMICO

En este segunda parte del instrumento, se tabulara el historial académico del estudiante.
En este también encontraremos un cuadro en donde se ingresaran los datos personales del paciente, pues es importante identificar a que persona pertenece cada formato.

Nombre		Edad	
Apellido		Sexo	
Direccion		Telefono	

Fecha		
Dia	Mes	Año

Posteriormente describiremos el comportamiento académico del adolecente objeto de estudio, en cada una de las asignaturas vistas por este. En este formato se tendrán en cuenta el comportamiento del alumno ante talleres grupales, talleres individuales, los compromisos en casa y las evaluaciones del periodo académico. Esto nos ayudara a entender en que ocasiones el estudiante tiene mejor desempeño académico.

Asignatura	Talleres individuales					Talleres en grupo					Compromisos en casa					Evaluaciones				
	Aprobado			Reprobado		Aprobado			Reprobado		Aprobado			Reprobado		Aprobado			Reprobado	
	E	B	A	I	D	E	B	A	I	D	E	B	A	I	D	E	B	A	I	D

Por ultimo en este formato encontraremos un espacio en donde determinaremos las habilidades académicas del estudiante.

Habilidades académicas	Si	No
¿Sabe leer?		
¿Comprende el texto?		
¿Reconoce los números?		
¿Reconoce las letras del alfabeto?		
¿Identifica figuras geométricas?		

Habilidades académicas	Si	No
¿Sabe escribir?		
¿Memoriza textos?		
¿Tiene material de estudio?		
¿Necesita refuerzo?		
¿Participa en clases?		

3

ANEXO 8

ESTUDIANTE	POSIBLE AMETROPIA	PROMEGIO GENERAL DE ASIGNATURAS	NOTA CALIFICATORIA
Estudiante 1	Miopía AO	3.5	Aceptable
Estudiante 2	Emetropía AO	4	Sobresaliente
Estudiante 3	Emetropía AO	4	Sobresaliente
Estudiante 4	Emétrope OD + Astigmatismo OI	3	Aceptable
Estudiante 5	Hipermetropía AO	3	Aceptable
Estudiante 6	Miopía AO	3	Aceptable
Estudiante7	Emetropía AO	4.5	Sobresaliente
Estudiante 8	Emetropía AO	4	Sobresaliente
Estudiante 9	Astigmatismo AO	3	Aceptable
Estudiante 10	Emetropía AO	3.5	Aceptable
Estudiante 11	Emetropía AO	3	Aceptable
Estudiante 12	Astigmatismo AO	3.5	Aceptable
Estudiante 13	Emetropía AO	3.5	Aceptable
Estudiante 14	Emetropía AO	4.5	Sobresaliente
Estudiante 15	Emetropía AO	5	Excelente
Estudiante 16	Emetropía AO	3.5	Aceptable
Estudiante 17	Emetropía AO	5	Excelente
Estudiante 18	Astigmatismo AO	3.5	Aceptable
Estudiante 19	Hipermetropía AO	3	Aceptable
Estudiante 20	Astigmatismo AO	3	Aceptable
Estudiante 21	Astigmatismo OD + Emetropía OI	3.5	Aceptable
Estudiante 22	Astigmatismo AO	3.5	Aceptable
Estudiante 23	Hipermetropía AO	3	Aceptable
Estudiante 24	Emetropía AO	3.5	Aceptable
Estudiante 25	Astigmatismo AO	3	Aceptable
Estudiante 26	Emetropía AO	4.5	Sobresaliente
Estudiante 27	Miopía AO	3.5	Aceptable
Estudiante 28	Emetropía AO	4.5	Sobresaliente
Estudiante 29	Emetropía AO	4	Sobresaliente

ANEXO 9

Marco variable	Variables	Definición operacional	Nivel de medición	Criterio indicador
Trastornos de agudeza visual	Astigmatismo	Refracción diferente entre dos meridianos oculares, lo que impide el enfoque claro de los objetos. (ESP;LB;2008)	Intervalo	**Leve:** <1 dioptría. **Moderado:** entre 1 y 2 diopt. **Severo:** entre 2 y 3 diopt. **Extremo:** >3 diopt.
	Hipermetropía	Los rayos de luz que inciden en el ojo, se enfocan en un punto situado detrás de la retina, en lugar de en la misma retina como sería normal. (ESP;LB;2008)	Intervalo	**Baja:** < +2.00 diopt. **Moderada:** +2.00 a +4.00 diopt. **Severa:** +4.00 a +6.00 diopt. **Extrema:** > +6.00 diopt.
	Miopía	Los rayos de luz paralelos procedentes del infinito se unen en un punto focal situado delante de la retina, en lugar de en la misma retina como sería normal. (ESP;LB;2008)	Intervalo	• **leve:** menos de 3 dioptrías • **Moderada:** entre 3 y 6 dioptrías • **Extrema:** más de 9 dioptrías
	Ambliopía	Disminución de la agudeza visual sin que exista ninguna lesión orgánica que la justifique. (ESP;LB;2008)	Intervalo	• Profunda diferencia superior a 0,5 Diopt. • Media entre 0,3 y 0,5 dioptrías • Leve inferior a 0,3 diopt.

SEXO	Genero	Frecuencia con la que se Presentan La Patología en el Sexo Masculino O Femenino.	Nominal	Masculino Femenino
Rendimiento académico	Aprobado	Aquellas calificaciones positivas en los exámenes, obtenidas por el estudiante que debe rendir a lo largo de un periodo académico. (COL;MINED;2013)	Ordinal	• **E**=5.0 • **B**=4.0 a 4.9 • **A**=3.0 a 3.9
	Reprobado	Aquellas calificaciones negativas en los exámenes, obtenidas por el estudiante que debe rendir a lo largo de un periodo académico. (COL;MINED;2013)	Ordinal	• **I**=2.0 a 2.9 • **D**= 0 a 1.9

Anexo 10

GLOSARIO

EMETROPE: Persona sin ninguna alteración visual o defecto refractivo.

AMETROPIA: Conocido también como defecto refractivo, es aquella condición en la cual una persona presenta algún tipo de alteración visual.

MIOPIA: Es un defecto refractivo o ametropía en la que los rayos de luz se enfocan por delante de la retina cuando la acomodación esta en reposo.

HIPERMETROPIA: Es un defecto refractivo o ametropía en la que los rayos de luz se enfocan por detrás de la retina cuando la acomodación esta en reposo.

ASTIGMATISMO: Es un defecto refractivo o ametropía en la cual existen dos focos que enfocan ya sean por delante o detrás de la retina cuando la acomodación esta en reposo.

ORTHOFORIA: Es aquella condición en la que una persona no presenta ninguna alteración a nivel de los músculos extraoculares.

EXOFORIA: Es aquella alteración de los músculos extraoculares en la cual el ojo se dirige hacia afuera en ciertas distancias de trabajo y posiciones de mirada provocando alteraciones visuales.

HIPERFORIA: Es aquella condición en la cual los músculos extraoculares dirigen el ojo hacia arriba en ciertas distancias de trabajo y posiciones de mirada provocando alteraciones visuales.