

“CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS  
EN CÉRVIX EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”

MÉDICO GENERAL

DANIELA YOLANDA LARA ORTEGA

2024



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Dirección de Investigación y Posgrado

**“CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y  
CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX  
EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos  
para la obtención del Diploma de

ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

**Presenta:**

Médico General Daniela Yolanda Lara Ortega

**Dirigido por:**

Santiago Herrera Ortiz  
Med. Esp. En Medicina Familiar

**Co-Director:**

Dzoara Aurora López Sánchez  
Med. Esp. en Medicina Familiar

Querétaro, Qro. A 20 Febrero 2024

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Dirección de Investigación y Posgrado

“Correlación entre nivel glicémico y cambios histopatológicos en cérvix en mujeres con diabetes mellitus tipo 2”

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtención del Diploma  
en Especialidad de Medicina Familiar

**Presenta:**

Médico General Daniela Yolanda Lara Ortega

**Dirigido por:**

Médico Especialista Santiago Herrera Ortiz

**Co-dirigido por:**

Médico Especialista Dzoara Aurora López Sánchez

Med. Esp. Santiago Herrera Ortiz

Presidente

Med. Esp. Dzoara Aurora López Sánchez

Secretario

Med. Esp. Oscar Eduardo Durán Castillo

Vocal

Med. Esp. Marlet Araceli Rebolledo Gallardo

Suplente

Med. Esp. Erasto Carballo Santander

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Febrero 2024

## Resumen

**Introducción:** La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una patología crónica degenerativa de etiología múltiple caracterizada por hiperglucemia crónica, comparte genes de susceptibilidad que participan en la respuesta inmune y esto puede desencadenar alteraciones celulares a nivel cervical en las mujeres, observadas en la citología cervical. Siendo los pacientes con diabetes un grupo vulnerable por su patología crónica y como factor de riesgo para múltiples enfermedades, y de acuerdo a su alteración metabólica podría intervenir con el comportamiento a nivel celular e influir de alguna manera en el crecimiento o alteración descontrolada de las células cervicales. **Objetivo:** Determinar la correlación entre el nivel glicémico y cambios histopatológicos en cérvix en mujeres con diabetes mellitus tipo 2. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de correlación en la Unidad de Medicina Familiar No. 7 del IMSS en San Juan del Río, Querétaro. Se revisaron expedientes de mujeres de entre 25 y 64 años que se habían realizado citología y eran portadoras de DM2. El cálculo del tamaño de la muestra se obtuvo con la fórmula para estudios de correlación simple de un grupo, resultando en  $n=379$ . En los análisis estadísticos se utilizó estadística descriptiva a través de medias, porcentajes, desviaciones estándar e intervalos de confianza. **Plan de análisis:** Se utilizó estadística descriptiva a través de medias, porcentajes, desviación estándar e intervalos de confianza. Se utilizó la prueba de Spearman. **Resultados:** Se analizaron un total de 379 mujeres con diabetes mellitus tipo 2. Se encontraron 291 (77%) pacientes con cambios cervicales de algún tipo (desde inflamación hasta cáncer in situ). Se encontró asociación entre los cambios cervicales y el control de la DM2 ( $p<0.001$ ), así como los niveles de glucosa ( $p<0.001$ ). La correlación entre niveles de glucosa y cambios cervicales fue positiva ( $p<0.001$ ). **Conclusiones:** El control de la DM2 se asoció significativamente con los cambios cervicales. La correlación positiva débil entre la edad y los cambios cervicales, así como entre el nivel de glucosa, sugiere que estos factores podrían contribuir al desarrollo de alteraciones cervicales. **Palabras clave:** diabetes mellitus, nivel glucémico, cambios histopatológicos, citología cervical.

## Summary

**Introduction:** Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a chronic degenerative pathology of multiple etiology characterized by chronic hyperglycemia, it shares susceptibility genes that participate in the immune response and this can trigger cellular alterations at the cervical level in women, observed in cervical cytology. Patients with diabetes are a vulnerable group due to their chronic pathology and as a risk factor for multiple diseases, and according to their metabolic alteration, it could intervene with behavior at the cellular level and influence in some way the growth or uncontrolled alteration of the cells cervical. **Objectives** Determine the correlation between glycemic level and histopathological changes in the cervix in women with type 2 diabetes mellitus. **Materials and Methods:** A descriptive correlation study was carried out in the Family Medicine Unit No. 7 of the IMSS in San Juan del Río, Querétaro. Records of women between 25 and 64 years old who had undergone cytology and were carriers of DM2 were reviewed. The sample size calculation was obtained with the formula for simple correlation studies of one group, resulting in  $n=379$ . Descriptive statistics were used in the statistical analyzes through means, percentages, standard deviations and confidence intervals. **Analysis plan:** Descriptive statistics were used using means, percentages, standard deviation and confidence intervals. Spearman's test was used. **Results:** A total of 379 women with type 2 diabetes mellitus were analyzed. 291 (77%) patients were found with cervical changes of some type (from inflammation to cancer in situ). An association was found between cervical changes and control of DM2 ( $p<0.001$ ), as well as glucose levels ( $p <0.001$ ). and the correlation between glucose levels and cervical changes was positive ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Control of DM 2 was significantly associated with cervical changes. The weak positive correlation between age and cervical changes, as well as between glucose level, suggests that these factors could contribute to the development of cervical changes. **Keywords:** diabetes mellitus, glycemic level, histopathological changes, cervical cytology.

## **Dedicatorias**

A mis padres y hermanos por siempre creer en mí y apoyarme para lograr un objetivo más en mi vida profesional y personal.

A mi hija Danyah por ser el motor de mi vida y por quien me levantaba todos los días a cumplir mi sueño. A mi esposo Raúl, mi cómplice de vida que fue paciente conmigo a las exigencias de esta carrera profesional.

## **Agradecimientos**

Agradezco a dios y a la vida por permitirme gozar esta bella especialidad. Doy las gracias a mi familia por apoyarme en cada elección y emprendimiento. El camino fue escabroso para arribar hasta este momento, pero gracias a que conté con todo su apoyo, su amor absoluto, su cariño, y la compañía, lo difícil se hizo sencillo y llevadero para poder culminar este proyecto que se hizo una realidad. De igual manera, también les doy las gracias a mis médicos adscritos en cada uno de los servicios que tuve la oportunidad de estar, por el aprendizaje y la enseñanza que me llevo para mi desarrollo profesional.

## Índice

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Summary</b>	<b>5</b>
<b>Dedicatorias</b>	<b>6</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>6</b>
<b>Índice</b>	<b>7</b>
<b>Índice de cuadros</b>	<b>8</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>9</b>
<b>II. Antecedentes</b>	<b>12</b>
<b>III. Fundamentación teórica</b>	<b>18</b>
<b>IV. Hipótesis</b>	<b>37</b>
<b>V. Objetivos</b>	<b>38</b>
<b>VI. Material y métodos</b>	<b>39</b>
VI. 1 Tipo de investigación	<b>39</b>
VI. 2 Población o unidad de análisis	<b>39</b>
VI.3 Muestra y tipo de muestra	<b>39</b>
VI.3.1 Criterios de selección	<b>40</b>
VI.3.2 Variables estudiadas	<b>40</b>
VI.4 Procedimientos	<b>41</b>
VI.4.1 Análisis estadísticos	<b>41</b>
VI.4.2 Consideraciones éticas	<b>41</b>
<b>VII. Resultados</b>	<b>42</b>
<b>VIII. Discusión</b>	<b>50</b>
<b>IX. Conclusiones</b>	<b>55</b>
<b>X. Propuestas</b>	<b>56</b>
<b>XI. Bibliografía</b>	<b>58</b>
<b>XII. Anexos</b>	<b>64</b>

## Índice de cuadros

<b>Cuadro</b>	<b>Página</b>
Cuadro 1. Descriptivos sobre edad de las pacientes	42
Cuadro 2. Características sociodemográficas de las pacientes	43
Cuadro 3. Diagnóstico citológico	44
Cuadro 4. Reporte citológico	45
Cuadro 5. Meta de control y descontrol	46
Cuadro 6. Tiempo de evolución con DM2	46
Cuadro 7. Características basales de las participantes	47
Cuadro 8. Variables cuantitativas asociadas con citología cervical	48
Cuadro 9. Variables cualitativas asociadas con citología cervical	49
Cuadro 10. Correlación entre nivel de glucosa y citología cervical	49

## I.- Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 se considera una de las enfermedades crónicas con mayor impacto en la calidad de vida a nivel mundial y constituye un verdadero problema de salud pública; pertenece al grupo de enfermedades que producen invalidez física por sus complicaciones multiorgánicas, incrementando la morbimortalidad en estos últimos años, independientemente de las circunstancias sociales, culturales, y económicas de los países.

Así mismo el cáncer cervicouterino ocupa la segunda causa de mortalidad en la mujer a nivel mundial. Se ha calculado que alrededor del 2% de las mujeres mayores de 40 años desarrollan cáncer, inicialmente con lesiones premalignas con una edad promedio en el momento del diagnóstico de 42 años aproximadamente, pero la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad.

Los comportamientos de las alteraciones a nivel cervical pueden tener naturaleza inflamatoria y confundirse con neoplasias, por lo que pueden tener regresión espontánea o desarrollar en algún tiempo cáncer cervicouterino, por lo que requieren tratamiento temprano y seguimiento para la regresión.

La citología cervical (papanicolaou) es el estudio de tamizaje utilizado, a pesar de su baja sensibilidad, pero por su bajo costo, fácil de realizar y que no requiere especialista entrenado, se utiliza para detección de lesiones cervicales.

Siendo los pacientes con diabetes un grupo vulnerable por su patología crónica y como factor de riesgo para múltiples enfermedades, y de acuerdo a su alteración metabólica podría intervenir con el comportamiento a nivel celular e influir de alguna manera en el crecimiento o alteración descontrolada de las células cervicales. Sin olvidar que forma parte de las patologías crónicas que de acuerdo a su comportamiento y control están basadas en respuesta del sistema inmunológico.

Esto hace hincapié en la necesidad de implementar estrategias innovadoras de prevención y fortalecer acciones dirigidas a promover una adecuada prevención en primer nivel para evitar el desarrollo de células cancerígenas en busca de valorar como factor el sistema inmunológico y comportamiento metabólico en pacientes diabéticas con el propósito de mejorar la incidencia de cáncer, con el apoyo de la citología para el diagnóstico temprano y el seguimiento estricto de los resultados en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Se requieren investigaciones que nos permitan identificar las características de este segmento de población, con comorbilidad, así como el factor de comportamiento a nivel metabólico, el buscar la asociación entre el control glicémico y el crecimiento celular a nivel cervical nos permitirá elaborar programas de prevención primaria, que permitan intervenir para mejorar las condiciones de vida, reducir las lesiones cervicales que puedan desarrollar cáncer cervicouterino a largo plazo.

Se propone el estudio para actividades de prevención y atención oportuna del cáncer cervicouterino, así como preservar el control glicémico de las pacientes diabéticas para llevar un mejor seguimiento integral de las mujeres en edad fértil por ser población blanco para cáncer cervicouterino y portadoras de DM2 por pertenecer a grupo vulnerable.

La diabetes mellitus tipo 2 es una seria amenaza para la salud pública mundial y no respeta el estado socioeconómico ni las fronteras entre países. Quienes viven con diabetes están en riesgo de desarrollar un conjunto de complicaciones graves y potencialmente mortales, que conllevan una creciente necesidad de atención médica, una reducida calidad de vida y un excesivo estrés para las familias.

La diabetes provoca trastornos metabólicos y cambios inmunitarios que pueden ser desencadenantes potenciales del cáncer cervicouterino. (Yue C & Zhang C, 2022).

Las concentraciones alteradas de glucosa en sangre, así como otros factores como el virus de papiloma humano, la obesidad, tabaquismo, mala alimentación, estrés y

sedentarismo, que se relacionan con el deterioro de la respuesta inmunitaria se asocian con la aparición y progresión del cáncer de cuello uterino, aunque hay escasos estudios acerca de esta relación. (Navarro-Meza, et al., 2011).

Esta elevación puede contribuir a la proliferación celular, y aparición de la DM2 y síndrome metabólico, lo que apoyaría en ser un marcador pronóstico en la progresión de cáncer cervicouterino. (Navarro-Meza, et al., 2011).

Existen muy pocos estudios que han investigado el nivel de glicemia plasmática como un factor en la progresión de lesiones cervicales. En ese sentido, el cáncer de cuello uterino está relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), y la infección por VPH se considera un factor causal en el desarrollo de NIC y neoplasia invasiva. La infección persistente del tracto genital con subtipos oncogénicos de VPH es la principal causa de lesiones intraepiteliales escamosas y carcinoma invasivo. La presencia de VPH no establece la presencia de enfermedad clínica y rara vez persiste o progresa a enfermedad de alto grado. La progresión a la invasión depende de cofactores adicionales, como la nicotina, el estrógeno exógeno, el polimorfismo p53, el estado inmunitario, comorbilidades como diabetes o la presencia de otros agentes infecciosos (López-Correa P., 2015).

Por ello la importancia de este estudio radica en conocer los niveles de glicemia como factor de asociación para favorecer el desarrollo de alteraciones cervicales, que se citan en la bibliografía para así fomentar acciones en prevención primaria para que mejore la atención médica integral y se fortalezcan los sistemas de salud; dirigidos a la identificación de factores de riesgo y cofactores que intervienen en el desarrollo de cáncer cervicouterino, para su diagnóstico y tratamiento oportuno; así como fomentar y difundir un buen control glicémico de las mujeres portadoras de DM2 basadas principalmente en medidas higiénico dietéticas y corrección de factores de riesgo modificables.

El descubrimiento de otros factores en la carcinogénesis del cáncer de cuello uterino podría conducir nuevos objetivos de estudio para el tratamiento y el pronóstico. (Yue C, Zhang C, 2022)

Considerando que el cáncer cervicouterino es un problema de salud en nuestra población, y que afecta a mujeres e impacta a la sociedad. Por ello se busca relación entre estos factores importantes en el sistema de salud.

## **II.-Antecedentes**

### **II.1 Antecedentes generales sobre DM 2**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las alteraciones cervicales precursoras de cáncer cervicouterino cuentan con caminos inmunológicos que explican la relación entre estas 2 patologías. En México ocupan los primeros lugares en movilidad y mortalidad, sin importar aspectos sociales, culturales y económicos. Son enfermedades crónicas con gran impacto en la calidad de vida de la población en el mundo y forman un grave problema de salud pública; patologías que pueden llegar a producir invalidez física por sus variadas complicaciones en múltiples órganos. (Reyes & Sanamé, et al 2016).

La DM2 presenta en un año 400,000 mil casos, provocando aproximadamente 60,000 mil muertes. Se considera la principal causa de complicaciones graves y potencialmente mortales como ceguera, insuficiencia renal y amputación. (Díaz, L., et al. 2016).

La prevalencia de DM2 desde 2000 a 2019 ha ido en aumento entre personas de 20 a 79 años de edad, de 4.6 % a 9.3% a nivel mundial. (Asociación Americana en Diabetes. 2021).

En México, la prevalencia de prediabetes en 2022 fue de 22.1%, y de diabetes diagnosticada y no diagnosticada de 12.6 y 5.8%, respectivamente, lo que resulta en una prevalencia de diabetes total de 18.3%. Se estima que 31.7% de las personas con diabetes desconocen su diagnóstico, con un porcentaje importante en menores de 40 años. De acuerdo con los datos de mortalidad, para 2020 se reportaron 1,086,743 fallecimientos, de los cuales 14% (151,019) correspondieron a defunciones por diabetes mellitus. De estas, 52% (78,922) ocurrieron en hombres y 48% (72,094) en mujeres. Del total de fallecimientos 98% (144,513) fueron por diabetes no insulino dependiente y de otro tipo y 2% (3 506) por diabetes Insulino dependiente. (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes.14 de noviembre).

Por entidad federativa, Campeche (14.0%), Hidalgo (12.8%) y Tamaulipas (12.8%) son los estados con las prevalencias más altas de población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de diabetes. Quintana Roo (7.4%), Querétaro (7.5%) y Aguascalientes (7.6%) registran las prevalencias más bajas. La tasa de mortalidad por diabetes muestra una tendencia al alza lo que demuestra el creciente impacto de la diabetes en la sociedad. (Medina., et al., 2017).

El pronóstico al año 2030 se estima que el 10.2% de la población tendrá diagnóstico de diabetes y al 2045 esta cifra aumentará a 10.9%. (Asociación Americana en Diabetes. 2021).

El cáncer cervicouterino es el séptimo tumor más frecuente nivel mundial, y segunda causa de muerte en México; con una tasa de incidencia anual del 23.3 casos por cada 100 000 mujeres. (Secretaría en salud. 2015).

Ambas patologías cuentan con causas múltiples, incluyendo etiología genética, ambiental y autoinmune que llevan a alteraciones en la funcionalidad de las células beta, causando disminución en la secreción de insulina y resistencia a la misma en el caso de DM, y alteraciones a nivel celular con la cascada de respuesta inflamatoria; estos mecanismos pueden asociarse. (Sanzana & Durruty., 2016).

La población más afectada son las mujeres y en particular en etapa de fertilidad. Hoy en día la citología (Papanicolaou) es el método de tamizaje más importante en salud pública, que se ha utilizado desde hace tiempo para hacer el tamizaje sobre cáncer cervicouterino. (Secretaría de salud, 2016).

De acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la salud (OMS), el término diabetes Mellitus describe una enfermedad metabólica de etiología múltiple caracterizada por la hiperglucemia crónica y la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas causadas por defectos en la secreción de la insulina, en su acción o en ambas. (Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E. 2016).

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global. Estimaciones de la organización Mundial de la Salud indican que a nivel mundial, de 1995 a la fecha casi se ha triplicado el número de personas que viven con diabetes, con cifra actual estimada en más de 347 millones de personas con diabetes. De acuerdo con la Federación Internacional de diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son en ese orden, los países con mayor número de diabéticos. (Hernández-Ávila M., 2013)

El desafío para la sociedad y los sistemas de salud es enorme, debido al costo económico y la pérdida de calidad de vida para quienes padecen diabetes y sus familias, así como por los importantes recursos que requieren en el sistema público de salud para su atención. En México, las estimaciones existentes son muy variables con cálculos de costos de atención por paciente que van desde 700 hasta 3 200 dólares anuales, lo que se traduce en 5 a 14% del gasto en salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones, inversión que de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes se relaciona directamente con la tasa de mortalidad por esta causa. (Hernández-Ávila M., 2013).

La mayoría de los casos de diabetes se puede encuadrar en dos grandes categorías: diabetes mellitus tipo 1 donde se observa un déficit absoluto en la secreción de insulina y tipo 2 cuya causa es una combinación de una resistencia a

la acción de la insulina y una respuesta compensatoria de insulina inadecuada. (Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E. 2016).

En un estudio en clínica de displasias, en el estado de Jalisco que evaluó las concentraciones de glucosa en plasma en mujeres con infección de virus de papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical tipo I (NIC I), en la cual observaron cifras elevadas de glucosa en pacientes con NIC I respecto a las mujeres sin lesión ( $p=0.05$ ). Se encontró la razón de momios = 2.6 (95% CI: 1.090-6.52). (Navarro-Meza & Martínez-Rivera., et al., 2011).

## **COSTOS DE LA ATENCION DE DIABETES EN EL IMSS**

Los costos médicos directos anuales del total de la población con diabetes dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) fueron: costo del medicamento \$118,561.70MN, costo por hospitalización \$243,756.00MN, costo por consultas \$ 327,414.00MN y costo por estudios clínicos \$2416.79MN, obteniendo un total anual de \$692,148.58MN por paciente, ya considerando las complicaciones. Otro estudio en México mostró los costos medios acumulados por paciente y estos fueron de \$47,545.08 MN (2189 USD) para un modelo de atención multidisciplinaria y de \$49,999.44 MN (2302 USD) para el modelo convencional de atención a la salud. (Pérez-Lozano, et al. 2023). (Salas-Zapata, et al. 2018).

## **II. 2 CANCER CERVICOUTERINO**

La organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en 2008 más de 6 millones de casos de cáncer en mujeres; el 57.2% de esos casos ocurrió en países menos desarrollados. El cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa el tercer lugar de las neoplasias malignas que afectan a la mujer, con un número estimado de 530 000 casos nuevos. El CaCu es multicausal y obedece a la asociación de diferentes factores de riesgo. El principal de ellos es la infección por virus del papiloma humano (VPH), que actúa como una causa necesaria pero no suficiente. Asimismo, la interacción con otros cofactores incide en el desarrollo y la severidad de esta neoplasia. La sobrevida se encuentra relacionada con la oportunidad de atención y

por lo tanto con mayor accesibilidad a los servicios de salud. El CaCu es una neoplasia considerada como un cáncer prevenible, así que es factible salvar más de 150mil vidas para 2030 si las medidas de control se aplican con oportunidad. (Hernández-Hernández., & Apresa-García. 2015)

Las enfermedades neoplásicas y en particular el cáncer cervicouterino (CaCU) han sido reconocidas a nivel mundial como un problema de salud pública. Esto ha sido debido a su comportamiento con el devenir del tiempo, ya que en las sociedades actuales ocupan uno de los primeros lugares en frecuencia de morbilidad y mortalidad, en los países llamados desarrollados y en los que están en vías de desarrollo. La infección por virus del papiloma virus (VPH) de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión cervical, pero solo una fracción de las lesiones precursoras progresan a cáncer invasor. Esto implica que se requiere la presencia de factores adicionales, además del tipo viral, para aumentar las probabilidades de progresión a cáncer invasor. (Hernández-Hernández., & Apresa-García., 2015)

A este lo anteceden lesiones precursoras conocidas como lesión intraepitelial cervical, evitándose la progresión de la enfermedad si son detectadas y tratadas oportunamente. Para disminuir la incidencia y mortalidad a causa del cáncer cervicouterino es necesario contar con un programa efectivo de prevención y detección oportuna. Para esto la prueba de tamizaje de elección es la citología cervical, por lo que uno de los principales factores de riesgo para esta patología es el nunca haberse practicado un estudio citológico. (Secretaria en salud, 2015)

El cáncer cervicouterino (CaCU) es una enfermedad previsible y, cuando se detecta en etapas iniciales se puede aplicar tratamientos terapéuticos con un buen pronóstico de sobrevivencia. (Carrascal M., et al. 2014)

Se utiliza como prueba de tamizaje la citología cervical convencional o frotis de papanicolaou. En los países desarrollados ha resultado una prueba efectiva y confiable con la que ha conseguido disminuir las tasas de incidencia y mortalidad de manera significativa, lo cual no ha sucedido en países de bajos recursos. Sin

embargo, la prueba presenta algunas limitaciones, uno de los errores de mayor impacto es la cantidad de casos “falsos negativos”. En este sentido, la prueba de colposcopia adquiere un papel fundamental en el manejo clínico para realizar el diagnóstico de lesiones premalignas de CaCU, debido a que las pacientes se remiten a este servicio cuando la prueba de citología cervical reporta anomalías. (Carrascal M., et, al. 2014).

## **EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER CERVICOUTERINO**

En México, para 2020 el cáncer cervicouterino es el segundo más diagnosticado y la segunda causa de muerte en mujeres, con un estimado de 9 mil 439 nuevos casos y 4 mil 335 muertes. Una tasa de incidencia de 12.6 y de mortalidad de 5.7 por 100 mil, aunque con respecto a 2012 se observa una disminución importante en la incidencia. Se estima que cada año se diagnostican 9439 nuevos casos de CCU siendo la segunda causa de cáncer en mujeres de forma general y el tercer cáncer más común en mujeres de 15 a 44 años. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.2023)

En 2021, el IMSS detectó mil 155 casos nuevos y mil 59 defunciones con una tasa de incidencia de 2.26 por 100 mil y una tasa de mortalidad de 5.23 por 100 mil. Destaca el estado de Chiapas con la tasa de mortalidad de 11.91, la más alta del país. Por otro lado, el escenario actual del tamizaje del CACU tiene un costo de \$1,006 MDP, mientras que en el escenario futuro, para aumentar la detección, se necesitarán \$1,527 MDP anualmente (Muñoz-Carrillo.et al. 2022).

### **III.-Fundamentación Teórica**

#### **DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La DM2 es una enfermedad metabólica crónica de etiología múltiple caracterizada por la hiperglucemia crónica, resistencia a la insulina, pérdida de función de células beta en el páncreas, y desbalance del sistema inmune por el estado de inflamación crónica. (Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E. 2016).

La elevación de glicemia crónica puede provocar daño a múltiples órganos como ojos, corazón, nervios, riñones y vasos sanguíneos. La diabetes tipo 1 y tipo 2 son las más comunes de las DM, y se caracterizan por presentar destrucción de las células beta del páncreas e insulinoresistencia respectivamente. En la DM2 existen alteraciones del sistema inmunológico alterando los leucocitos con genes anti-apoptóticos (favoreciendo la muerte celular o apoptosis), reducción de células dendríticas (menor presentación de patógenos), baja expresión de moléculas de adhesión (disminución del reclutamiento de leucocitos), citosinas inflamatorias (interleucina 6, interleucina 8 y factor de necrosis tumoral), macrófagos (baja actividad fagocítica) y elevación de células T asesinas natural (NKT). (Navarro-Meza & Martínez-Rivera., et al., 2011).

La insulinoresistencia en la DM 2 provoca la alteración de genes relacionados con citosinas inflamatorias y disminución en la función del transportador de glucosa GLUT-4, favoreciendo la hiperglicemia. (Moreno, J., & Siqueiros, T., et al. 2021).

Se produce cuando las células de los músculos, grasa e hígado no responden bien a la insulina y no pueden absorber la glucosa de la sangre fácilmente, como resultado, el páncreas produce más insulina para ayudar a que la glucosa entre a las células. Mientras el páncreas pueda producir suficiente insulina para superar la débil respuesta de las células a la insulina, los niveles de glucosa se mantendrán en rango normal. Los investigadores no entienden completamente que causa la resistencia a la insulina, pero piensan que el exceso de peso y la falta de actividad física son factores principales. (Moreno, J., & Siqueiros, T., et al. 2021).

Cada vez hay más pruebas de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia están implicadas en la etiología del cáncer de endometrio. La obesidad, la inactividad física y la DM2 están asociadas a la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y el cáncer de endometrio. Además los estudios epidemiológicos han informado de un mayor riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con hemoglobina glucosilada elevada, péptido C sérico elevado antes del diagnóstico (un marcador de la producción de la insulina) y niveles bajos de adiponectina circulante (un indicador de la resistencia a la insulina). (Larsson SC, Friberg E, Wolk A., 2007).

## **CLASIFICACION**

La clasificación de la DM actualmente, usada es de la American Diabetes Association (ADA), que se basa en su etiología y características fisiopatológicas. Con 4 categorías. (Asociación Americana en Diabetes. 2021).

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Diabetes Gestacional
- Otros tipos de Diabetes

El concepto de prediabetes comprende a los individuos que presentan glucemia basal alterada y/o intolerancia a los hidratos de carbono, e indica un mayor riesgo de desarrollo de diabetes. Se define como glucemia plasmática en ayunas entre 100-125mg/dl y de intolerancia a los hidratos de carbono como la glucemia plasmática a las 2 horas con sobrecarga oral de glucosa de 75g de entre 140-199mg/dl. Hemoglobina glucosilada de 5.7-6.4%. (Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E., 2016).

La DM tipo 1 se presenta principalmente en la infancia. Destrucción de las células beta del páncreas por el sistema inmunológico y en resultado el cuerpo no produce insulina suficiente. (Asociación Americana en Diabetes. 2021).

La DM tipo 2 representa 90% de casos a nivel mundial. Caracterizado por la deficiencia de la insulina “resistencia a la insulina” generado por la insuficiencia del páncreas para producirla. Su tratamiento se basa en la educación, estilo de vida saludable y terapia farmacológica. (Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E., 2016).

Diabetes gestacional diagnosticada por primera vez en el embarazo después del segundo trimestre sin antecedente previo de patología. (Medina-Pérez, et al., 2017).

## **DIAGNÓSTICO**

La DM 2 puede cursar de forma asintomática en su mayoría por lo que el diagnóstico se establece de forma tardía, se recomienda realizar pruebas de detección en pacientes con factores de riesgo como: familiares de primer grado con DM, mujeres con antecedente de producto con obesidad o diagnosticada con diabetes gestacional, Hipertensión arterial sistémica (HAS), Hipertrigliceridemia, síndrome de ovario poliquístico, glucosa alterada en ayuno, historia de riesgo cardiovascular. (Karam-Toumeh, D. 2011).

Entre los síntomas de la hiperglicemia marcada se incluyen la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y visión borrosa. (Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E., 2016).

En la actualidad se utilizan tres parámetros para su diagnóstico: la glucemia plasmática, la sobrecarga oral de glucosa y el valor de hemoglobina glucosilada (A1c); este último marcador que refleja la media de glucosa en sangre en los últimos 2-3 meses, indicando el control metabólico de la enfermedad y se correlaciona con el riesgo de desarrollo de complicaciones. Estos criterios se han aceptado en base a estudios que han demostrado los niveles de glucemia por encima de los cuales la prevalencia de retinopatía aumenta. (Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E., 2016).

Los criterios para diagnóstico:

- HbA1 >6.5%
- Glicemia basal > 126mg/dl
- Glicemia a las 2hrs con prueba TGO con 75g de glucosa > 200mg/dl
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis de hiperglicemia con glucosa al azar > 200mg/dl. (Hernández-Ávila M. & Gutierrez-JP., et al., 2013).

Para confirmar diagnóstico se requieren 2 pruebas diferentes o 2 pruebas aleatorias o misma prueba en momentos diferentes.

## **TRATAMIENTO**

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, incurable pero controlable. Dentro de los objetivos en el tratamiento radica el control glicémico y la prevención de las complicaciones, mediante la necesidad de modificar el estilo de vida y considerar alternativas farmacológicas con la finalidad de alcanzar metas glicémicas terapéuticas. (Asociación Americana en Diabetes. 2021).

El tratamiento inicial del adulto con Diabetes Mellitus tipo 2, siempre deberá incluir las recomendaciones en el cambio del estilo de vida, ejercicio, dieta, reducción de peso (en quienes se requiere), educación sobre las metas terapéuticas, evaluación de complicaciones micro y macrovasculares, evitar fármacos que exacerben hiperglicemias, así como ajustar metas y fármacos de acuerdo a grupo de riesgo (edad, comorbilidades, fragilidad, función renal y esperanza de vida. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

Como objetivo se busca lograr una hemoglobina glucosilada (HbA1c) por debajo del 7% y en pacientes sin riesgo de presentar hipoglicemias y sin factores de riesgo cardiovascular de 6.5% y al contrario en pacientes con historia de hipoglicemias, afecciones renales, con alteraciones micro y macro vasculares un control de 8%. La glucosa en ayuno entre 80-130mg/dl y post prandial por debajo de 180mg/dl. (Asociación americana en diabetes. 2021).

Se recomienda iniciar con factores modificables en el estilo de vida como alimentación, y sedentarismo para la reducción de peso, mediante actividad física durante 40min alternando los días. La terapia farmacológica iniciar con metformina en pacientes que cuenten con riesgo cardiovascular como son obesidad, mayores de 65 años, mujeres con antecedente de diabetes gestacional. (Mata-Cases, M., et al., 2020).

En relación con el tratamiento farmacológico, Metformina es el tratamiento de primera elección para DM2. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

Metformina: su función principal es disminuir la producción de glucosa en el hígado, aumenta la sensibilidad a la insulina. Inhibidor cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT), Se debe tomar en cuenta lo siguiente: (....).

- Iniciar a la par que las medidas no farmacológicas.
- Siempre ir acompañada de cambios en el estilo de vida.
- Se indicará un aumento gradual de la dosis (inicial 425-500mg/día). La dosis habitual es una o dos tabletas de 850mg al día y dosis máxima de 2550mg diarios.
- Los principales efectos adversos secundarios son la intolerancia gastrointestinal debido a la distensión, las molestias abdominales y la diarrea. (Asociación Americana de Diabetes. 2020).
- En caso de efectos secundarios se podrá cambiar por Metformina de liberación prolongada.

- En pacientes en tratamiento con acarbosa deberá sustituirse por metformina de acción prolongada.
- Cuando metformina no se tolera (convencional o de liberación prolongada) se puede reemplazar por cualquiera de los otros antidiabéticos orales que están aprobados para monoterapia, por ejemplo: los inhibidores DPP-4 (Asociación Americana de Diabetes. 2020).

Si con la **monoterapia** con metformina en dosis medias altas (1770-2450mg/día) no se logra el objetivo glucémico, se debe pasar a **biterapia** oral. (Mata-Cases M. Artola-Menéndez S., 2020).

La mayoría de los medicamentos utilizados como monoterapia (Metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, DPP-4) tiene una eficacia similar en la reducción de los valores de HbA1C (aproximadamente 1 a 1.5%). Metformina reduce más los niveles de HbA1C que la monoterapia con inhibidores de la DPP-4. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

La combinación de un segundo fármaco deberá individualizarse de acuerdo a factores de riesgo, edad y comorbilidad, siendo la base de la terapia dual la metformina. Se debe iniciar la **terapia dual** en los siguientes casos:

- En recién diagnosticados con una HbA1C 1.5% por arriba de la meta objetivo (>8.5%).
- En aquellos con monoterapia que tras 3 meses de manejo integral no alcancen las metas terapéuticas.
- En aquellos en tratamiento combinado con acarbosa, se deberá sustituir por un inhibidor DPP4 o sulfonilurea según tasa de filtrado glomerular (TFG), comorbilidad o presencia de fragilidad. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

En personas que utilicen terapia dual y se encuentre disponible en el IMSS, se preferirá sustituir por la combinación en monodosis, p.ej., metformina con sitagliptina 850/50mg o metformina con glimepirida 850/2mg, vigilando el adecuado control o los efectos adversos. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

En caso de intolerancia o contraindicación de metformina (pacientes con acidosis láctica previa o TFG  $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , se debe considerar dos fármacos orales que no compartan la misma vía farmacológica. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

Las **sulfonilureas** (glibenclamida o glimepirida) productoras de insulina. Como segunda línea de manejo, constituyen la opción más coste-efectiva, la elección del segundo fármaco se realizará atendiendo a los condicionantes clínicos predominantes, la eficacia, el riesgo de hipoglicemias, el peso corporal y las preferencias del paciente. (Mata-Cases M. Artola-Menéndez S., 2020). Estos beneficios pueden compensar los efectos secundarios como hipoglucemia y aumento de peso. Por lo tanto, pueden utilizarse de manera segura tomando en cuenta ciertas consideraciones para su inicio como son: (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

- Índice de Masa Corporal (IMC)  $< 30\text{kg}/\text{m}^2$ .
- TFG  $> 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (estadio 1 y 2 de KDIGO).
- Bajo riesgo de hipoglucemia.
- Edad  $< 65$  años
- Sin síndrome de fragilidad (.....)

Glimepirida es una sulfonilurea con mayor potencia y un poco más segura que glibenclamida, 1mg de glimepirida equivale a 5mg de glibenclamida. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

El inhibidor SGLT2 como segunda línea de manejo se debe utilizar en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. (insuficiencia cardiaca, cardiopatía

isquémica o enfermedad cerebrovascular). Es un fármaco oral de baja potencia, reduce 0.8% de HbA1c, reduce en promedio 2-3kg de peso por lo que es útil en pacientes con sobrepeso u obesidad. Se debe utilizar con una TFG >30ml/min/1.73m<sup>2</sup> (estadios 1,2 y 3 KDIGO). (.....).

Un inhibidor SGLT2 no se recomienda utilizar en pacientes con infecciones genitourinarias, hipotensión ortostática, osteoporosis establecida y con descontrol metabólico severo con riesgo para desarrollar acidosis. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

El inhibidor DPP4 puede utilizarse como segunda línea de manejo o como monoterapia en caso de intolerancia a metformina. En un fármaco oral de baja potencia, reduce 0.8% de HbA1c, es neutro el control de peso, útil y seguro en pacientes frágiles y con riesgo de hipoglucemia. En caso de Enfermedad Renal Crónica establecida, incluso con TFG <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>, habrá que ajustar al 50% de la dosis (excepto linagliptina). No se recomienda combinación con GLP-1. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

**Tiazolidinedionas:** sensibilizan los tejidos a la insulina. Incluyen la rosiglitazona y pioglitazona. La pioglitazona como segunda línea de manejo, es un fármaco oral de baja potencia, reduce 0.8% de HbA1C, incrementa peso corporal, es útil específicamente en pacientes con hígado graso no alcohólico. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

Se recomienda utilizar en pacientes con IMC <30kg/m<sup>2</sup>, adecuada función cardiaca (FEVI >50%) y aunque no requiere de ajuste para la función renal, no se recomienda su uso por la retención hídrica que puede provocar. No se recomienda utilizar en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ni con osteoporosis. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

Con una HbA1C >9% o presencia de síntomas catabólicos como poliuria, polidipsia y pérdida de peso, se deberá iniciar la terapia dual con insulina + metformina. Iniciar

insulina en caso de que no se llegue a metas terapéuticas en 6 meses. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

Se debe evaluar los diferentes factores que contribuyen al descontrol glucémico antes de iniciar con un nuevo fármaco:

- Falta de apego a dieta, ejercicio o régimen farmacológico
- Incremento de peso
- Enfermedad interrecurrente (infección urinaria, tejidos blandos, infarto)
- Uso de fármacos que incrementen la resistencia a la insulina, incrementa la producción de glucosa hepática o interfieren con la liberación de insulina (ej. glucocorticoides, antipsicóticos o inmunosupresores). (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

Terapia triple

- Pacientes en terapia dual que tras 3 meses de manejo no alcancen metas terapéuticas
- Con el uso de diferentes grupos farmacológicos de antidiabéticos e insulina hay sinergia en la reducción de la glucosa y HbA1C.

**Análogo GLP 1 (Liraglutide):** hormona incretina que aumenta la secreción e insulina mientras inhibe la secreción de glucagón, pero solo cuando los niveles de glucosa están elevados, lo que ofrece el potencial de disminuir la glucosa plasmática mientras disminuye el riesgo de hipoglucemia. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

**Inhibidor de SGLT2 (Dapagliflozina o Empagliflozina)** en pacientes con DM2 que no hayan respondido al manejo con metformina más otro diabético oral o insulina y cumpla los siguientes criterios:

- Enfermedad cardiovascular establecida
- Enfermedad Renal Crónica (albuminuria  $>300$  mg/gr y TFG  $<90$  y  $>30$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

### Iniciar manejo de **Insulina:**

- HbA1c >9%
- Síntomas catabólicos de hiperglucemia, pérdida de peso, cetonuria y glucosa capilar promedio > 260mg/dl.
- Dosis máxima de antidiabéticos orales
- Control subóptimo por más de 6 meses, tras ajuste
- Complicación para antidiabéticos orales
- Embarazo

### Opciones de insulina

- Insulina basal NPH una o dos veces al día  
En pacientes sin riesgo de hipoglucemia o TFG >45ml/kg/m<sup>2</sup> o sin fragilidad. Iniciar con 10UI al día o calcular 0.3 UI por KG vía subcutánea. De la dosis total, se puede utilizar 2/3 por la mañana y 1/3 por la noche o, 1/2 dosis cada 12hrs. (...)
- Insulina Glargina una vez al día  
En pacientes con riesgo de hipoglucemia o TFG >45ml/kg/m<sup>2</sup> o fragilidad. Administrar 30 minutos antes de los alimentos vía subcutánea. (Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. 2022).

## **ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE CERVIX**

La parte fibromuscular inferior del cuello uterino mide de 3 a 4cm de longitud, 2.5cm de diámetro. El exocervix es la parte visible del cuello; cubierto por múltiples capas de epitelio escamoso estratificado rosado (capa intermedia y superficial contienen glucógeno) y el endocervix en cambio no es visible; y contiene una capa de epitelio cilíndrico. (Sellors, J., & Sankaranayanan, R. 2003).

La unión escamo-cilíndrica con relación al orificio cervical externo varía según edad, etapa del ciclo menstrual, factores como el embarazo y terapia hormonal oral. (Sellors, J., & Sankaranayanan, R. 2003).

La metaplasia escamosa es el cambio fisiológico del epitelio cilíndrico en el exocérnix por epitelio neoforado de células de reserva, sin actividad tumoral, ubicada en la zona de transformación; zona importante por el desarrollo de lesiones cervicales. (Sellors, J., & Sankaranayanan, R. 2003).

### **CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE CERVIX**

De acuerdo con la historia natural de CaCu, se ha demostrado que esta 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 (LIE) de acuerdo con el sistema de Bethesda. Desde el punto de vista histológico la clasificación de LEI depende del grado de lesión celular dentro del epitelio y esta clasificación está diseñada para estandarizar el sistema de reporte para la prueba de papanicolaou. Se basa en la descripción morfológica de las lesiones, lo cual permite identificar datos que sugieren infección por VPH y las alteraciones celulares relacionadas con el desarrollo del CaCu, las cuales fueron identificadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) y LEI de bajo y alto grado. En estadios prospectivos se ha reportado que las LEI de bajo grado pueden llegar a presentar tasas de regresión espontánea sin tratamiento en más del 60% de los casos en una mediana de seguimiento de 12-18 meses. Y también pueden llegar a alcanzar tasas de 91% a los tres años de seguimiento. Mientras que el riesgo de desarrollar LEI-AG o NIC 3 en las mujeres incluidas en estas cohortes fue de 3 a 5%. (Asociación Americana de Diabetes.2021).

Algunos autores afirman que transcurren alrededor de diez años en promedio a partir de detectarse alteraciones de bajo grado para que se llegue a presentar un cáncer invasor in situ. (Asociación Americana de Diabetes. 2021).

Se ha utilizado la Clasificación de Bethesda 2001. Lesiones atípicas como son las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) y células escamosas atípicas, sin excluir lesión de alto grado (ASC-H), lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) y carcinoma y adenocarcinoma. (Cuba-Reyes, M., et al., 2019).

De acuerdo a Richard se clasifican en neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (NIC I) con evidencia o no de virus de papiloma humano (VPH), NIC II y NIC III, carcinoma in situ, invasor. Más utilizada en reportes de biopsia. (López-Correa, P., & Casasbuenas-Ayala, J. 2015).

## **CITOLOGIA CERVICAL**

La citología, también llamada Papanicolaou, es el estudio de células que vienen de la descamación de superficie epitelial del cuello uterino y tiene el propósito de detectar alteraciones morfológicas de las células examinadas. (López-Correa, P., & Casasbuenas-Ayala, J. 2015).

La Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control del Cáncer Cervicouterino (CaCU) indica que el papanicolau (Pap) es el procedimiento de elección para la detección oportuna de esta neoplasia, por lo que es de interés conocer la prevalencia de casos tamizados mediante esta técnica e la población mexicana. (González. & Martínez, 2015).

Técnica de tamizaje rápido, fácil, barato y utilizable para la detección de lesiones premalignas por medio de la citología, importante como complemento para detección de cáncer cervicouterino. Este estudio se basa en la valoración de las células de la zona de transformación, donde se desarrolla un proceso continuo de metaplasia para considerarse una buena toma. (López-Correa, P., & Casasbuenas-Ayala, J. 2015).

Además de la detección de lesiones premalignas y malignas, la citología vaginal proporciona información sobre el estado hormonal de la paciente y presencia de microorganismos. La fortaleza del método se basa en décadas de experiencia en su uso, bajo costo, alta especificidad y que las lesiones identificables pueden ser fácilmente tratables. (Varela, S., 2005.)

Se estima que el 90% de las lesiones precancerosas de cuello uterino se ubican en la zona de transformación (ZT). (López-Correa, P., & Casasbuenas-Ayala, J. 2015).

El estudio de citología tiene una especificidad del 94% y sensibilidad de 32.4-90% en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical, pudiendo no detectarse neoplasias de alto grado o cáncer en el 35%, produciendo falsos negativos 5-35%. Para que este tamizaje sea altamente sensible y específico será necesario que la muestra contenga células de exocérvix y endocérvix. (Samperio-Calderón JE, 2019).

## **PAPANICOLAOU**

El test PAP (papanicolaou) es considerado por muchos como el método más costo-efectivo para la detección del cáncer. El crédito para este concepto y desarrollo es para George Papanicolaou (1883-1962), anatomista griego emigrado a Estados Unidos. En 1928 presentó su hallazgo de células tumorales del cérvix en las secreciones vaginales de mujeres en "Proceedings of the Third Race Betterment Conference en Battle Creek", Michigan. En 1941 en colaboración con Herbert Traut ginecólogo publicó sus evidencias sobre las lesiones cervicales preinvasivas. Los patólogos y los clínicos tomaron esta técnica con escepticismo pero a finales de 1945 las observaciones de Papanicolaou fueron confirmadas por otros. (López & Casasbuenas, 2015, p. 87)

En 1943 se empezaron a comprender los conceptos de carcinoma in situ y de diagnóstico por medio citológico. (.....)

En 1947 el ginecólogo canadiense E. Ayre mejoró la técnica obteniendo muestras directas del cérvix en lugar de secreciones vaginales con el uso de la espátula de Ayre. Esta técnica se ha tomado como una prueba de “Screening” ideal para las lesiones cervicales preinvasivas, que si son tratadas a tiempo previenen su transformación en lesiones invasivas. (.....)

En Colombia los pioneros de esta técnica fueron Ricardo Alvarado Pantoja y Armando Santamaría Hermida. (p.87)

Es el instrumento para recabar información y obtener material suficiente para análisis celular cervical en calidad y cantidad adecuada para lograr un diagnóstico. Entre las limitaciones del test se encuentra que la toma de la muestra es un proceso potencialmente embarazoso para la paciente, por lo cual en ciertas culturas es difícil de implementar, se considera un método invasivo que requiere personal entrenado y tiene moderada sensibilidad. (Ovalle & Haeussler, et al. 2019).

La hoja de solicitud de examen citológico es la principal comunicación entre el laboratorio y el médico, la misma debe llenarse con todos los datos requeridos y con letra legible.

Toma de muestra:

Requisitos para la obtención de una muestra citológica con condiciones óptimas para su evaluación:

- El examen no debe realizarse durante la menstruación o antes de 3 días de finalizado el último periodo menstrual.
- Cuarenta y ocho horas previas al examen la paciente no debe haberse realizado duchas vaginales, haber tenido relaciones sexuales o usado tampones, jabones, cremas vaginales o medicamentos vía vaginal.

## Procedimiento para la toma de muestra:

### a) Rotulación de la lámina

Previo a la toma de muestra, la laminilla de vidrio (portaobjetos) debe ser rotulada colocando cinta adhesiva con el nombre completo de la paciente, en la superficie inferior de la laminilla.

### b) Visualización del cuello uterino

La zona de transformación (unión del exo y endocérnix o unión escamo columnar) es donde más frecuentemente se origina el cáncer de cuello uterino por lo cual debe ser el sitio de toma de la muestra. Puede ser fácilmente visualizada o encontrarse muy alta y no visualizarse, esto varía no solo de persona a persona, sino que incluso en la misma persona a través del tiempo por cambios hormonales que incluyen embarazo, menopausia, etc.

### c) Recolección de la muestra

Existe una variedad de instrumentos para obtener muestra celular del exocérnix, zona de transformación y endocérnix que incluyen cepillos endocervicales, espátulas de madera y plásticas.

### d) Realización del extendido

La muestra obtenida del cuello uterino debe extenderse en la laminilla, no frotarla, debe fijarse inmediatamente con spray fijador, de preferencia especial para citología, para evitar el secado al aire que provoca distorsión celular y altera la evaluación de las células.

### e) Envío a laboratorio

Las laminillas una vez fijadas deben ser colocadas en cajas especiales, de plástico, madera o cartón, junto con sus respectivas boletas. (Varela, S., 2005.)

## PROCESAMIENTO E INTERPRETACIÓN

Los datos de las boletas son ingresados a un sistema de información; las laminillas o unidades de estudios son identificadas con un número correlativo y sometidas a un procesamiento que consiste en una serie de pasos, que incluye la tinción con la técnica de papanicolau, que permiten su observación al microscopio. (Varela, S., 2005.).

La tinción de papanicolau es un método de tinción policrómico con el que se busca obtener contraste entre el núcleo y el citoplasma de las células; consiste en introducir las laminillas, de una manera secuencial y por tiempo predeterminado, en diferentes soluciones que incluyen: agua, alcohol etílico a diferentes concentraciones, colorantes, acetona y xilol con el propósito hidratar las células y prepararlas para la tinción, colorear los componentes celulares y facilitar la observación al microscopio. (Varela, S., 2005.)

Tiene como propósito detectar anomalías morfológicas de las células examinadas que provienen de la descamación de superficies epiteliales de líquidos corporales o se obtiene por aspiración con aguja. (Samperio-Calderón JE, 2019).

## INFORMES DE RESULTADOS

En términos generales el resultado de una citología cervical debe brindar información sobre tres componentes básicos:

- Calidad de la muestra
- Categorización de los resultados
- Interpretación y diagnóstico descriptivo de los hallazgos

Calidad de la muestra: es uno de los indicadores más importantes en la evaluación de la citología y permite brindar información al médico remitente sobre el material que ha obtenido en la toma de la muestra, esto fomenta una mayor atención al momento de tomar la muestra. Las categorías que se han utilizado son:

satisfactoria, insatisfactoria y una categoría intermedia denominada satisfactoria pero limitada. (López. 2015).

Satisfactoria: cuando en la boleta de solicitud se consigna todos los datos requeridos, el extendido contiene un número adecuado de células escamosas bien conservadas, y existe representación de la zona de transformación, que se estima con la presencia de células de metaplasia escamosa o de células endocervicales.

Insatisfactoria: la muestra no tiene boleta de solicitud, la lámina no está rotulada, la lámina está rota, la celularidad es muy escasa o existe factores (hemorragia, mala preservación, abundante presencia de células inflamatorias) que impiden valorar el extendido. (López. 2015)

Para el reporte citológico se recomienda el uso del sistema Bethesda 2001 y se registra en el formato de detección oportuna de cáncer cervicouterino donde se interroga a la paciente sobre sus antecedentes ginecobstétricos para la recolección de datos. (Ovalle, L., Palma, S., Rosales, P., & Haeussler, R. 2019). Su función es para buscar cáncer cervicouterino y alteraciones cervicales tanto institucionalmente como de forma particular. (Sánchez-Gaytán. 2019).

## **DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS**

La infección por virus del papiloma humano es la causa principal de cáncer cervicouterino; originando lesiones intraepiteliales y cáncer in situ del tracto genital inferior; estas patologías se relacionan con el deterioro de la respuesta inmunitaria, sistema afectado en pacientes con diagnóstico de DM2 por la hiperglicemia concomitante, la cual ocasiona una disfunción inmunológica por alteración de los neutrófilos, actividad antioxidante e inmunidad humoral disminuida. Actualmente se piensa en una relación entre los productos finales de la glucosilación y la inactivación de componentes inmunitarios, contribuyendo a una mayor vulnerabilidad frente a infecciones. (Machado-Villaruel, et al., 2017).

Un factor asociado a la aparición y progresión del cáncer son las concentraciones alteradas de glucosa en plasma. Se ha demostrado que las células cancerígenas

tienen metabolismo energético diferente respecto a las sanas, los tejidos tienen la glicólisis anaeróbica (ruta metabólica que utiliza la glucosa como combustible para obtener ácido láctico; producto químico que se transporta al hígado lo que altera el metabolismo de glucosa). La elevación de glucosa en sangre puede contribuir a la proliferación celular, deterioro de vasos sanguíneos y aparición de otras enfermedades degenerativas como la DM2 y síndrome metabólico. También se ha descubierto que los pacientes que desencadenaron cáncer tienen el factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1), lo que se relaciona con la hiperglucemia. Debido a este incremento en las pacientes se propone que la determinación de este parámetro bioquímico de glucosa en plasma podría relacionarse con el riesgo de una lesión severa, lo que apoyaría en ser un marcador pronóstico en la progresión de cáncer cervicouterino. (Pearson-Stuttard., et al. 2021).

Se consideran hasta el momento múltiples factores asociados como la capacidad funcional de la respuesta inmunitaria, estrés, tabaquismo; sin embargo, las concentraciones elevadas de glucosa podrían considerarse cofactores de riesgo para desarrollar lesiones paraneoplásicas del cuello uterino. Por ello es importante controlar las concentraciones de glucosa a través de modificaciones del estilo de vida, dieta y sedentarismo; esto podría ser un componente valioso e importante a tomar en cuenta para implementar en el programa de la detección oportuna de cáncer cervicouterino en mujeres portadoras de diabetes mellitus; a considerar su control. Siendo la prevención en la realización de su citología. (Machado-Villarreal., et al. 2017).

La DM2 se relaciona con determinadas neoplásicas muy probablemente pudiera deberse en parte a que ambas entidades tienen en común algunos factores de riesgo que condicionan a desarrollar algún tipo de neoplasia cervical, en su mayoría lesión grave como neoplasia de alto grado. (Gaceta Mexicana de Oncología. 2014).

En ese sentido, la diabetes mellitus y, en especial, la hiperglucemia han sido asociadas a un elevado riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, como el CaCu. Los pacientes con DM presentan además unas tasas de mortalidad y recaída

superiores a aquellos que no la tienen, reduciendo así las opciones terapéuticas de estos pacientes y, por tanto, su esperanza de vida. (Ying & Jiang. 2022).

Algunos estudios mencionan que la diabetes provoca trastornos metabólicos y cambios inmunitarios que pueden ser posibles desencadenantes del cáncer de cuello uterino. Por lo tanto, la diabetes no es un “espectador” del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, la conclusión de que la diabetes promueve el cáncer de cuello uterino es algo aventurada, y la posible asociación informada entre diabetes y cáncer de cuello uterino es controvertida. Otro estudio menciona que en comparación con las mujeres con HbA1c <5,7%, el riesgo de presentar CACU para las mujeres con prediabetes es de 1,72 y para las mujeres con diabetes es de 3,29. El análisis de sensibilidad mostró que la diabetes se asoció significativamente con el cáncer de cuello uterino en diferentes grupos de edad. (Filardi, et al. 2018)

## **IV. Hipótesis**

### **Hipótesis general**

**Ha:** Existe correlación entre el nivel glicémico y los cambios histopatológicos en cérvix en mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2

**Ho:** No existe correlación entre el nivel glicémico y los cambios histopatológicos en cérvix en mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2

### **Hipótesis estadísticas**

**Ho:** La correlación entre el nivel glicémico y los cambios histopatológicos en cérvix es igual o mayor a 0.5 en mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2.

**Ha:** La correlación entre el nivel glicémico y los cambios histopatológicos en cérvix es menor a 0.5 en mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2.

## **V. Objetivos**

### **V.1. Objetivo general**

Determinar la correlación entre el nivel glicémico y los cambios histopatológicos en cérvix en mujeres con diabetes mellitus tipo 2

#### **V.1.2. Objetivos específicos**

1.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix negativo a cáncer en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

2.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix negativo con proceso inflamatorio en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

3.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix de atrofia en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

4.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix de ASC-US en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

5.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix de ASC-H en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

6.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix de LIEBG en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

7.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix de LIEAG en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

8.- Determinar la correlación entre el nivel glicémico y el reporte histopatológico en cérvix de Ca in situ en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

## **VI. Material y métodos**

### **VI.1 Tipo de investigación**

Estudio observacional analítico transversal comparativo de correlación.

### **VI.2 Población o Unidad de análisis**

Expedientes de mujeres de 25 a 64 años de edad, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), que cuenten con resultado de citología cervical adscritos a la Unidad de Medicina Familiar No. 7, SanJuan del Río, Querétaro. IMSS

### **VI.3 Muestra y tipo de muestra**

Para los estudios transversal comparativo de correlación se utilizará fórmula de correlación simple tomada de la fuente bibliográfica: Velasco Rodríguez V., Martínez Ordaz, V., Roiz Hernández J., (2002). Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. E-libro.net. 56-57.

$$n=3+(K/C)^2$$

En donde:

$K=(Z\alpha+Z\beta)^2$  = Una zona de rechazo, nivel de significancia 0.05 y poder de la prueba al 80%= 7.9

$C=0.5\ln(1+r) / (1-r) = 0.5 \ln(1.5) / 0.5 = 0.4054$

$r$ =coeficiente de correlación esperado=0.50

$n=3+(7.9/0.4054)^2$

$n=379$

## **VI.4 Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- 1.- Expedientes de mujeres de 25-64 años portadoras de diabetes mellitus tipo2
- 2.- Expedientes de mujeres de 25-64 años portadoras de diabetes mellitus tipo2 que cuenten con glicemia central menor a 3 meses y reporte histopatológico en papanicolaou menor a 1 año.

### **Criterios de Exclusión**

Expedientes de mujeres diabéticas con patología cervical previa.

Expedientes de mujeres diabéticas con enfermedades inmunosupresoras (VIH) o en tratamiento inmunosupresor.

### **Criterios de Eliminación**

- 1.- Expedientes clínicos incompletos
- 2.- Reporte de citología cervical con muestra no satisfactoria
- 3.- Expediente de pacientes diabéticas que reporten lesión histopatológica remitida y/o seguimiento por el servicio de displasias.

## **VI.5 Variables estudiadas**

Se analizaron las siguientes variables: reporte citológico, cambios cervicales, control de la DM2, estado civil, edad, tiempo de evolución de DM2, glucosa central en ayuno, embarazos, partos, cesáreas, abortos, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales.

## **VI.6 Procedimientos**

Previa autorización de Comité de Ética e Investigación, se solicitó autorización al Director de la Unidad de Medicina Familiar No.7, para llevar a cabo el proyecto de investigación, posterior se acudió al archivo clínico de la unidad, se obtuvo un listado de mujeres derechohabientes portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2 entre 25 a 64 años. Posterior se realizó una revisión del expediente clínico para identificar aquellas mujeres que cumplan con los criterios de selección. Se revisó en el expediente clínico (plataforma Nayarit o RIC) la última citología cervical realizada en los últimos 3 años. Se revisó en el expediente clínico (laboratorio) la última glucosa realizada a la paciente realizada en los últimos 3 meses. Se obtuvieron los datos generales de la paciente del expediente clínico. Los datos obtenidos se concentraron en una base de datos para su posterior análisis

## **VI.7 Análisis estadístico**

El plan de análisis incluyó estadística descriptiva a través de medias, porcentajes, desviaciones estándar e intervalo de confianza. Para el análisis inferencial al tratarse de un estudio de correlación se utiliza la prueba de Spearman.

## **VI.8 Consideraciones éticas**

El proyecto fue aprobado por la Dirección de Investigación y Posgrado de la Universidad Autónoma de Querétaro, con número de registro 14296. Fue evaluado y aceptado por el comité local de investigación y ética en investigación en salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro R-2022-2201-068.

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación en su artículo 17 esta investigación se considera sin riesgo. Estudio que emplea métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Los datos se obtendrán de los expedientes clínicos.

Este estudio se apegó a los principios enunciados en la declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki de 1964 y su revisión en la Asamblea de Fortaleza, Brasil, en 2013. En la cual se establecen los principios éticos para la investigación médica en humanos, incluido la investigación de material humano y de información, garantizando la confidencialidad de los resultados, así como la utilización de estos solo para el cumplimiento de los objetivos del estudio de investigación. La información obtenida es de carácter confidencial, los datos fueron para uso exclusivo de esta investigación. Los documentos aplicados se resguardarán en la Coordinación de Educación. Los datos obtenidos se les asignará un número de folio para mantener la confidencialidad y uso correcto de los datos.

## VII. Resultados

Se analizaron un total de 379 mujeres con diabetes mellitus tipo 2 que se realizaron citología cervical como parte de sus acciones preventivas. La media de edad corresponde 52 años y la desviación estándar es de +/- 8.3. (Cuadro 1).

Cuadro 1. DESCRIPTIVOS SOBRE EDAD DE LAS PACIENTES DIABÉTICAS

Edad	n	%	n=379 IC 95%	
			Inferior	Superior
< 40años	24	6.3	3.8	8.8
40-50años	124	32.7	27.9	37.4
>50años	231	60.9	56.0	65.8

n= frecuencia, %= porcentaje

Fuente: instrumento de recolección de datos del protocolo "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

De las 379 pacientes estudiadas cuentan con un estado civil donde predominan las casadas con un 68% (IC 95%; 63-72.5), seguida de un 12% en unión libre (IC 95%; 3.8-8.8). (Cuadro 2).

**CUADRO 2. DESCRIPTIVOS SOBRE ESTADO CIVIL DE LAS PACIENTES DIABÉTICAS**

Estado Civil	n	%	IC 95%	
			Inferior	Superior
Soltera	24	6.3	3.8	8.8
Casada	257	67.8	63	72.5
viuda	25	6.6	4.0	9.1
Divorciada	26	6.9	4.3	9.4
Unión libre	47	12.4	9.0	15.7

n= frecuencia, %= porcentaje

Fuente: instrumento de recolección de datos del protocolo "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

De las 379 pacientes estudiadas se encontraron 99.5% (IC 95%; 98.7-100.2), de pacientes con diagnóstico sin lesión cervical en la citología y el 0.5% (IC 95%; -0.2-1.2), reporte positivo a lesión. (Cuadro 3).

CUADRO 3. DESCRIPTIVOS DE DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	N	%	IC 95%	
			Inferior	Superior
NEGATIVO PARA LESIÓN	377	99.5	98.7	100.2
POSITIVO PARA LESIÓN	2	0.5	-0.2	1.2

n=379

n= frecuencia, %= porcentaje

Fuente: instrumento de recolección de datos del protocolo "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

De las 379 pacientes estudiadas obtuvimos reporte citológico 57% (IC 95%; 51.9-62), con proceso inflamatorio, seguida de un 23% (IC 95%; 18.9-27.4), presentaba un resultado negativo a cáncer, 19% (IC 95%; 15.2-23.2), atrofia de la mucosa cervical y 0.5% (IC 95%; -0.2-1.2), cáncer in situ. En total, se encontraron 291 (77%) pacientes con cambios cervicales de algún tipo (desde inflamación hasta cáncer in situ) y 88 (23%) pacientes sin alteraciones cervicales. (Cuadro 4).

#### CUADRO 4. REPORTE CITOLOGICO

REPORTE CITOLÓGICO	N	%	IC 95%	
			Inferior	Superior
NEGATIVO A CÁNCER	88	23.2	18.9	27.4
NEGATIVO CON PROCESO INFLAMATORIO	216	57	51.9	62
ATROFIA	73	19.3	15.2	23.2
CA IN SITU	2	0.5	-0.2	1.2

n= frecuencia, %= porcentaje

Fuente: instrumento de recolección de datos del protocolo "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

La media de glucosa fue 162 mg/dl. Se encontraron 60.4% (IC 95%; 55.4-65.3), de las pacientes en descontrol glucémico, seguida de 39.6% (IC 95%; 34.6-44.5), con control de la glucosa. (Cuadro 5)

#### CUADRO 5. META DE CONTROL Y DESCONTROL GLUCÉMICO

META	FRECUENCIA	%	IC 95%	
			Inferior	Superior
CONTROLADA	150	39.6	34.6	44.5
DESCONTROLADA	229	60.4	55.4	65.3

n=379

n= frecuencia, %= porcentaje

Fuente: instrumento de recolección de datos del protocolo "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

De las 379 pacientes estudiadas que se realizaron citología el 51.7% (IC 95%; 46.6-56.7), de las pacientes tienen menos de 5 años de evolución de diabetes mellitus tipo 2, seguida del 26.9% (IC 95%; 22.4-31.4), de 6 a 10 años. La media del tiempo de evolución de ser portadoras de DM2 fue 6 años. (Cuadro 6).

#### CUADRO 6. TIEMPO DE EVOLUCIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

TIEMPO DE EVOLUCIÓN	N	%	IC 95%	
			Inferior	Superior
< 5 AÑOS	196	51.7	46.6	56.7
6-10 AÑOS	102	26.9	22.4	31.4
>10 AÑOS	81	21.4	17.2	25.5

n=379

n= frecuencia, %= porcentaje

Fuente: instrumento de recolección de datos del protocolo "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

En cuanto al número de embarazos, se encontró una media de 3 embarazos en las pacientes diabéticas. En número de partos se encontró una media de 2, en cuanto número de cesáreas la media fue de 1 y en el número de abortos fue 0. En cuanto a número de parejas sexuales, la media fue de 1 pareja sexual y la edad de inicio de vida sexual activa tuvo una media de 18 años. (Cuadro 7).

CUADRO 7. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PARTICIPANTES.

CARACTERÍSTICA (N= 379)	Media	Mínimo	Máximo
<b>Edad – años</b>	53	25	67
<b>Tiempo de evolución DM2 – años</b>	6	1	26
<b>Glucemia en ayuno – mg/dl</b>	162	77	500
<b>Embarazos – no.</b>	3	0	12
<b>Partos – no.</b>	2	0	12
<b>Cesáreas – no.</b>	1	0	4
<b>Abortos – no.</b>	0	0	2
<b>Inicio de vida sexual – años</b>	18	10	32
<b>Número de parejas sexuales – no.</b>	1	1	7

n= frecuencia

Fuente: Instrumento de recolección de datos. “CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX DE MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”

Al realizar asociación entre los cambios cervicales (CC) y la variable de glucosa, con la Prueba de Spearman se encontró una correlación = + 0.18 p <0.01. (Cuadro 8).

CUADRO 8. VARIABLES CUANTITATIVAS ASOCIADAS CON RESULTADO DE CITOLOGÍA CERVICAL.

Característica	Alteración de citología cervical		p
	Si (n=291)	No (n=88)	
Edad	53 (13)	50 (13)	0.08
Tiempo de evolución	4 (8)	4 (7)	0.20
Glucemia en ayuno	148 (75)	127 (38)	< 0.01*
Embarazos	2 (3)	2 (2)	0.28
Partos	2 (3)	2 (2)	0.93
Cesáreas	0 (0)	0 (0)	0.34
Abortos	0 (0)	0 (0)	0.10
Inicio de vida sexual	18 (3)	18 (3)	0.81
Número de parejas sexuales	1 (1)	1 (1)	0.34

p= correlación de Spearman, \*= estadísticamente significativo

Fuente: Instrumento de recolección de datos. "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX DE MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

Se correlacionan las variables cualitativas con el resultado de la citología cervical (cuadro 9).

CUADRO 9. VARIABLES CUALITATIVAS ASOCIADAS CON RESULTADO DE LA CITOLOGÍA CERVICAL.

Alteración de citología cervical			
Característica	Si (n=291)	No (n=88)	P
<b>Control glucémico</b>			
<b>Descontrol</b>	193 (66)	36 (41)	< 0.01*
<b>Control</b>	98 (34)	52 (59)	

IC 95%= intervalo de confianza,  $\chi^2$  de Pearson, \* = estadísticamente significativo.

Fuente: Instrumento de recolección de datos. "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX DE MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

Al hacer correlación entre el nivel de glucosa y cambios cervicales encontramos que existe una correlación positiva utilizando prueba de Spearman = + 0.18, con un valor  $p$  0.01). (Cuadro 10).

CUADRO 10. CORRELACIÓN ENTRE NIVEL DE GLUCOSA Y RESULTADO DE CITOLOGÍA CERVICAL.

Nivel de glucosa	Resultado de citología cervical				Valor	p
	Negativa	Inflamación inespecífica	Atrofia	Cáncer in situ		
Menor a 130 mg/dl	51	66	26	2	+0.18	0.01*
130-170 mg/dl	22	86	17	0		
171-200 mg/dl	4	17	9	0		
Mayor a 200 mg	11	47	21	0		

Valor= valor de la correlación, += correlación positiva,  $p$ = significancia P. Spearman, \* =estadísticamente significativa.

Fuente: Instrumento de recolección de datos. "CORRELACIÓN ENTRE NIVEL GLICÉMICO Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN CÉRVIX DE MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"

## VIII. Discusión

La investigación sobre la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y los cambios cervicales, incluyendo el cáncer cervicouterino, aporta valiosos conocimientos que pueden mejorar el manejo y la prevención de estas condiciones. Este estudio es pionero en nuestra región sobre explorar la asociación entre el control de la diabetes mellitus tipo 2 y los cambios cervicales, aportando información que sienta las bases para futuras investigaciones. Los hallazgos pueden mejorar el seguimiento y la prevención del cáncer cervicouterino en pacientes con diabetes, lo cual es especialmente útil para los servicios de medicina familiar y ginecología; con el apoyo importantísimo de preventiva.

El hallazgo más importante de esta investigación fue la asociación entre los cambios cervicales y el nivel de glucosa, y que aquellas pacientes en descontrol glucémico tenían 2.8 veces más riesgo de presentar alteraciones en la citología cervical. De acuerdo a Gnagnarella et al., los factores relacionados con el metabolismo de la glucosa pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo del cáncer. El índice glucémico ha sido investigado como un potencial factor etiológico y pronóstico para varios tipos de malignidad. La literatura muestra una correlación directa entre la carga glucémica/índice glucémico y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, de mama, del tracto aerodigestivo superior, gástrico, de ovario, y endometrial. (Larsson., et al. 2007).

Las mujeres inmunodeprimidas, por infección de VIH y tratamientos inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por VPH, tanto clínica como subclínica y de que las lesiones sean más extensas y evolucionen más rápido. Ya que el Sistema inmunológico es el único que puede responder ante la presencia del virus, y depende de su estabilidad para su inclusión o infección en el huésped en cualquiera de sus presentaciones. (Alvarez-Rodas., s.f).

Sin embargo, existen pocos estudios que han investigado el nivel de glucosa plasmática como un factor en la progresión de lesiones cervicales. En ese sentido, el cáncer de cuello uterino está relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), y la infección por VPH se considera un factor causal en el desarrollo de NIC y neoplasia invasiva, pero no suficiente del cáncer cervical y de sus lesiones precursoras, así como de otros cánceres del tracto genital inferior (vulva y periné). La infección persistente del tracto genital con subtipos oncogénicos de VPH es la principal causa de lesiones intraepiteliales escamosas y carcinoma invasivo. La presencia de VPH no establece la presencia de enfermedad clínica y rara vez persiste o progresa a enfermedad de alto grado. La progresión a la invasión depende de cofactores adicionales, como la nicotina, el estrógeno exógeno, el polimorfismo p53, el estado inmunitario, comorbilidades como diabetes o la presencia de otros agentes infecciosos (Aguilar-Lemarroy., et al. 2015).

Por lo anterior, según Zhou et al., el descubrimiento de otros factores en la carcinogénesis del cáncer de cuello uterino podría conducir a nuevos objetivos de estudio para el tratamiento y el pronóstico. Uno de esos factores adicionales que puede acelerar la presencia de alteraciones cervicales, es el nivel alto de glucosa secundario a la diabetes mellitus. (Zhou, J., et al. 2022).

Lo cual concuerda con lo encontrado en nuestro estudio, ya que estar en descontrol glucémico aumenta 2.8 veces la probabilidad de tener una citología cervical alterada, y aunque esto no significa la presencia de lesiones epiteliales o CaCu, si implica cambios en la mucosa cervical que alteran el estudio.

Fisiopatológicamente, nuestros resultados se pueden explicar de la siguiente forma: el consumo de una dieta rica en glucosa puede provocar hiperinsulinemia crónica y resistencia a la insulina, que se ha demostrado que reducen las concentraciones de la proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP) y, en consecuencia, aumentan el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Algunos estudios han demostrado que el aumento de la actividad de IGF-1 inhibe la apoptosis y estimula la proliferación celular; estos factores pueden conducir al

desarrollo de cáncer. La alta actividad de IGF-1 también aumenta la síntesis de esteroides e inhibe la síntesis de globulina transportadora de hormonas, lo que contribuye al desarrollo de cáncer ginecológico. (Lukanova, A., & Kaaks, R. 2005).

Anastasi et al, refiere que aún no se ha determinado una correlación significativa entre la incidencia de CaCu y DM2, así como el impacto de DM2 en el pronóstico de estas pacientes, pero se ha informado una asociación entre los niveles de IGF-1 y CaCu. Con respecto al impacto de la DM2 en pacientes que ya tienen CaCu, se ha sugerido que los niveles altos de glucosa pueden aumentar el riesgo de recurrencia del cáncer y muerte en pacientes con CaCu en etapa inicial, incluso después de tratamientos curativos. Por lo tanto, la incorporación de la detección de DM2 debe considerarse como parte de la atención continua para los pacientes con CaCu en estadio temprano, y debe recomendarse una estrecha vigilancia durante el seguimiento de rutina en esta población. (Anastasi, E., et al., 2018). En ese sentido, en nuestro estudio se encontró una baja prevalencia de CaCu, ya que solo el 1% (2 pacientes) lo padecía, sin embargo, el seguimiento y vigilancia de los niveles de glucosa en esas pacientes será crucial para el desenlace.

Recientemente se han investigado los niveles elevados de glucosa en plasma como factores de pronóstico negativo en pacientes con neoplasias. Nomelini et al., evaluó los niveles de glucosa en plasma en pacientes con varios estadios de neoplasia cervical. Las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios I/II y III/IV tenían niveles de glucosa en plasma significativamente más altos que aquellas con NIC o inflamación inespecífica. Por lo tanto, se mostró una tendencia creciente en los niveles de glucosa con el desarrollo de lesión cervical (Nomeli, et al., 2011). Lo anterior concuerda con nuestros resultados, al encontrar una asociación de riesgo entre el descontrol de la glucosa (glucosa mayor a 130 mg) y la citología cervical alterada, además de una correlación débil entre dichas variables.

En un estudio en una clínica de displasias en el estado de Jalisco, que evaluó las concentraciones de glucosa en plasma en mujeres con infección de virus de papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical, observaron cifras elevadas de

glucosa en pacientes con NIC I respecto a las mujeres sin lesión (p 0.05). (Pearson-Stuttard, J., et al. 2021). Lo anterior, concuerda con nuestros hallazgos, ya que como se ha mencionado anteriormente, encontramos asociación entre el nivel de glucosa y alteraciones de la citología cervical.

Lima et al., encontró que había valores más altos de glucosa en ayuno y otros marcadores como la relación neutrófilos-linfocitos (NLR), plaquetas-linfocitos (PLR), y el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) en pacientes con alteraciones cervicales (p 0.009) en comparación con población sana. Refiere que estos estudios simples, realizados en sangre podrían utilizarse clínicamente como biomarcadores de pronóstico, contribuyendo a que se indiquen tratamientos más eficaces de forma precoz para mejorar la supervivencia de los pacientes. (Lima, P. S. V., et al. 2021). En ese sentido, nuestro estudio analizó solamente la glucosa, donde efectivamente, se encontraron niveles más altos en pacientes con alteraciones cervicales (148 vs 127 mg/dl).

En un estudio transversal realizado en Italia por Barchitta et al, el consumo de una dieta occidental rica en carbohidratos, como almidón, sacarosa y lactosa, se asoció significativamente con una alta incidencia de cáncer de cuello uterino. Además, encontraron que el consumo de legumbres y carbohidratos complejos muestra un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino que la nutrición basada en plantas rica en fibra y fitonutrientes, donde sugieren que la cantidad y calidad de la ingesta de carbohidratos puede estar relacionada con las lesiones cervicales (Barchitta, M., et al., 2018). Lo anterior concuerda con nuestros resultados, al encontrar asociación positiva entre dichas variables.

Cuando se habla de CaCu, invariablemente se debe mencionar el VPH. Los virus del papiloma humano (de alto riesgo) están fuertemente asociados con el desarrollo de cáncer de cuello uterino en las mujeres. Sin embargo, la diabetes causa trastornos metabólicos y cambios inmunitarios que pueden ser desencadenantes potenciales del cáncer de cuello uterino en presencia del VPH. Por lo tanto, la diabetes no es solo un espectador del cáncer de cuello uterino. (Gillani, S. W., et al.

2019) Sin embargo, la conclusión de que la diabetes promueve el cáncer de cuello uterino carece de evidencia clínica epidemiológica, y la asociación potencial informada entre la diabetes y el cáncer de cuello uterino es aún controvertida.

En ese sentido, Yue et al., encontró que las mujeres con diabetes que tenían niveles altos de glucosa e infección por VPH de alto riesgo están asociadas con el cáncer de cuello uterino después de ajustar por edad, antecedentes maternos adversos, vaginitis y tipo de infección por VPH. Los análisis mostraron asociaciones consistentes entre la diabetes y el cáncer de cuello uterino en mujeres con diferentes características. Por lo anterior, el nivel alto de glucosa en sangre puede ser un catalizador para la aparición de cáncer de cuello uterino en pacientes con infección por VPH de alto riesgo. (Yue, C., Zhang, et al., 2022). En ese sentido, nuestro estudio no midió la presencia de VPH en la muestra para citología cervical, pero nos muestra un área de oportunidad importante para futuros estudios donde se pueda contar con el recurso para identificar los genotipos de VPH.

La principal fortaleza del estudio es ser el primer en la región y uno de los primeros que se realiza en México sobre estas variables. Al realizar la búsqueda para confrontar nuestros hallazgos con otros autores, descubrimos que es un área de oportunidad para hacer estudios más extensos y sólidos sobre el tema. Una limitación del estudio es la imposibilidad de examinar otros datos clínicos y demográficos, que habrían aportado información importante para realizar las asociaciones como la presencia de comorbilidades, infección por VPH, obesidad, entre otras. Otra de las limitaciones es el diseño del estudio, al ser de tipo transversal analítico y de correlación, no es posible establecer relaciones causales consistentes con las variables estudiadas, sin embargo, se trata de un estudio exploratorio sobre el tema que nos permite abrir el panorama y buscar alternativas para llenar ese vacío en el conocimiento.

## IX. Conclusión

Después de realizar la asociación entre los cambios cervicales y las variables recolectadas, se encontraron algunos resultados significativos. El control de la DM2 se asoció significativamente con los cambios cervicales, mientras que el resto de variables no mostraron una asociación significativa. Además, se encontró una correlación positiva débil entre la edad y los cambios cervicales, y una correlación positiva débil entre el nivel de glucosa y los cambios cervicales. En general, estos resultados sugieren que la edad y el control de la DM2 son factores importantes a considerar en el desarrollo de la citología cervical alterada. Además hay que considerar que la edad por si misma (mayor a 35 años), es un factor de riesgo para cáncer cervicouterino.

Es importante destacar que la correlación positiva débil entre la edad y los cambios cervicales, así como entre el nivel de glucosa, sugiere que estos factores podrían contribuir de manera incremental al desarrollo de alteraciones cervicales en mujeres. Por lo tanto, estos hallazgos podrían ser útiles para el diseño de programas de prevención y tratamiento de enfermedades del cuello uterino en mujeres, especialmente en aquellas con factores de riesgo como la DM2 y niveles elevados de glucosa.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados se basan en un estudio específico y que los resultados pueden variar en diferentes poblaciones. Además, se necesitan más investigaciones para determinar si otros factores no evaluados en este estudio pueden estar asociados con las alteraciones cervicales en mujeres con DM2. Por lo tanto, estudios prospectivos adicionales con un mayor número de pacientes, sobre todo en aquellas con infección por VPH podrían mejorar la relación de los niveles de glucosa con el pronóstico del cáncer de cuello uterino.

## **X. Propuestas**

La identificación del control de la glucosa como un factor asociado a cambios cervicales sugiere que la gestión efectiva de la diabetes podría reducir el riesgo de alteraciones cervicales y cáncer cervicouterino. Los resultados proporcionan información crucial que puede guiar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones y en el desarrollo de estrategias preventivas más efectivas. Nuestra investigación, al ser transversal, limita la capacidad de establecer causalidad. Los estudios longitudinales podrían proporcionar una comprensión más profunda de la relación entre la diabetes y los cambios cervicales a lo largo del tiempo. Proponemos realizar estudios prospectivos para establecer relaciones causales más sólidas entre la diabetes mellitus, el control glucémico y el riesgo de cáncer cervicouterino. Además, el estudio podría beneficiarse de la inclusión de más variables de confusión, como la presencia del VPH, para entender mejor la relación entre la DM2 y el cáncer cervicouterino.

1.- Identificar de forma oportuna a las pacientes portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2 para realizarles el tamizaje de cáncer cervicouterino por medio de Papanicolaou de forma anual y acorde a los manuales de la institución para su detección temprana. De forma que se priorice esta población vulnerable por su patológica crónica degenerativa y progresiva para su derivación al área de preventiva, sobre todo reforzar el tamizaje en las pacientes mal controladas de la enfermedad y de esta manera considerar probables factores asociados.

2.- Se propone agregar en SIMF en la hoja de control de pacientes diabéticas un apartado para registrar fecha de realización de Papanicolaou y reporte citológico; para determinar su detección y derivación oportuna que permita actuar en tiempo y forma.

3.- Concientizar a las mujeres diabéticas de la importancia de realizar acciones preventivas para evitar complicaciones y patologías agregadas, por medio de sesiones mensuales a cargo del servicio de preventiva.

4.- Difundir el comportamiento de este tipo de lesiones en nuestra población que arrojan estos estudios en sesiones de manera constante con el personal de salud para identificar otros factores de riesgo y poder entender estas patologías.

Aunque se analizaron 379 mujeres, un tamaño de muestra más grande mejoraría la generalización de los resultados. Por otro lado, sería interesante explorar en detalle cómo otras comorbilidades comunes en pacientes con DM2 pueden influir en el riesgo de cáncer cervicouterino, y también si las intervenciones para mejorar el control de la glucosa pueden reducir efectivamente el riesgo de cambios cervicales y cáncer cervicouterino en mujeres con DM2. Estas recomendaciones pueden ayudar a llenar los vacíos en el conocimiento actual y mejorar la atención y prevención del cáncer cervicouterino en pacientes con diabetes mellitus.

## XI. Referencias bibliográficas

1. Reyes-Sanamé, F. A., Pérez-Álvarez, M. L., Alfonso-Figueroa, E., Ramírez-Estupiñan, M., & Jiménez-Rizo, Y. (2016). Tratamiento actual de la Diabetes tipo 2. *CCM*, 20(1), 98-121.
2. Díaz-Nava, L., & Delgado-Álvarez, E. (2016). Diabetes Mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. *Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial de pacientes con diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación*. Elsevier, 12(17), 935-946.
3. Hernández-Ávila M. & Gutierrez-JP., et al (2013). Diabetes Mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Méx*; 55. S129-S136.
4. American Diabetes Association. (2021). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 44(1), 1-226.
5. Secretaria en salud. (2015). México: Estadística de cáncer de mama y cáncer cervicouterino. Recuperado el 4 de noviembre de 2021, de <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica>
6. Sanzana, G., & Durruty, P. (2016). Otros tipos específicos de Diabetes mellitus. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 160-170.
7. Secretaria de salud. (2016). Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical. (1ra ed.). Centro nacional de equidad de género y salud reproductiva. Secretaria de salud.
8. Navarro-Meza, N., Martínez-Rivera, M. G., Santoyo-Telles, F., & Pita-López, M. L. (2011). Glucosa, índice de masa corporal y lesiones paraneoplásicas en el cuello uterino. *Ginecología y Obstetricia de México*, 79(12), 771-778.
9. Rhys, W., & Colagiuri, S. (2019). Atlas de la Diabetes de la FID (9ª ed.). Federation International Diabetes. pp. 2-15.
10. Medina-Pérez, E. A., Sánchez-Reyes, A., Hernández-Peredo, A. R., Martínez-López, A., Jiménez-Flores, C. N., Serrano-Ortiz, I., Maqueda-Pineda, A. V., Islas-Cruz, D. N., & Cruz-González, M. (2017). Diabetes Gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina Interna de México*, 33(1), 91-98.

11. Karam-Toumeh, D. (2011). IMSS S146-08. Guía de práctica clínica prevención y detección oportuna del cáncer cervicouterino en el primer nivel de atención. Actualización 2011.
12. Del Castillo-Arreola, A., Vargas-Baños, S., Ramírez- Rosales, M., López- Moreno, F., & Guzmán-Saldaña, R. (2017). Diabetes tipo 2: epidemiología, criterios diagnóstico y tratamiento. Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 5(10), 5-12.
13. Mata-Cases, M., Artola-Menéndez, S., Díez-Espino, J., Ezkurra-Loiola, P., Franch-Nadal, J., & Javier-García, F. (2020). Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica, 11(02), 41-76.
14. Sellors, J., & Sankaranayanan, R. (2003). La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes. Francia: Organización Panamericana de la Salud.
15. Valencia-Mayoral, P. F., & Ancer-Rodríguez, J. (2014). Patología. México: McGraw Hill Interamericana Editores. Recuperado el 1 de noviembre de 2021, de <https://accessmedicina.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1493>
16. Cuba-Reyes, M., González-Pérez, M., Scull-Martínez, M., Panuncia-Hechavarría, Y., & Casamor-Cabrera, G. (2019). Importancia del sistema de Bethesda en el diagnóstico citológico de lesiones precancerosas del cérvix. Revista Médica Electrónica, 41(1), 203-210.
17. López-Correa, P., & Casasbuenas-Ayala, J. (2015). La biopsia y la citología. Pilares del Diagnostico Medico (II parte). Revista Médica Sanitas, 18(2), 82-89.
18. Samperio-Calderón, J. E., & Salazar-Campoz, A. (2019). Eficacia de las pruebas diagnósticas del Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Revista Médica Sanitas, 4(5), 551-566.
19. Ovalle, L., Palma, S., Rosales, P., & Haeussler, R. (2019). Prevención y detección temprana de cáncer cervicouterino. Manual para el tamizaje del cáncer cervicouterino. Revista Médica Sanitas, 5(2), 4-15. Recuperado de <https://www.paho.org/gut/dmdocuments/MANUAL%20PARA%20TAMIZAJE%20DEL%20CANCER%20CERVICO%20UTERINO.pdf>

20. Sánchez-Gaytan, E. (2019). Tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. *Revista Médica Sinergia*, 4(11), 5-9. Recuperado de <http://revistamedicasinergia.com>
21. Pearson-Stuttard, J., Papadimitriou, N., Markozannes, G., et al. (2021). Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(6), 1218-1228.
22. Machado-Villarreal, L., Montano-Candia, M., & Dimakis-Ramírez, D. A. (2017). Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. *Acta Medica Grupo Ángeles*, 15(3), 207-215.
23. *Gaceta Mexicana de Oncología*. (2014). Cáncer y diabetes. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(4), 1-3.
24. Bravo-Polanco, E., & Águila-Rodríguez, N. (2020). Cáncer cervicouterino: prevención y tratamiento. *Medisur*, 18(4), 685-693.
25. Gnagnarella, P., Gandini, S., La Vecchia, C., & Maisonneuve, P. (2008). Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(6), 1793-1801.
26. Augustin, L. S., Polesel, J., Bosetti, C., et al. (2003). Dietary glycemic index, glycemic load and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Annals of Oncology*, 14(1), 78-84.
27. Larsson, S. C., Friberg, E., & Wolk, A. (2007). Carbohydrate intake, glycemic index and glycemic load in relation to risk of endometrial cancer: A prospective study of Swedish women. *International Journal of Cancer*, 120(5), 1103-1107.
28. Aguilar-Lemarroy, A., Vallejo-Ruiz, V., & Cortés-Gutiérrez, E. I. (2015). Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: type-specific prevalence and HPV coinfections. *Journal of Medical Virology*, 87(5), 871-884.
29. Soto-Fuenzalida, G. A., Hernández-Hernández, J. A., López-Sánchez, R. C., Aguayo-Millán, C. D., Villela-Martínez, L. M., Espino-Rodríguez, M., et al. (2020). Tipificación de serotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo. *Ginecología y Obstetricia de México*, 88(10), 659-666.

30. Zhou, J., Wei, X. C., Xu, H. Y., et al. (2022). Blood glucose levels and the risk of HPV multiple infections in high-grade squamous intraepithelial lesions: A retrospective cross-sectional study of Chinese patients. *Medicine (Baltimore)*, 101(37), e30494.
31. Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11(12), 1531-1543.
32. Lukanova, A., & Kaaks, R. (2005). Endogenous hormones and ovarian cancer: Epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14(1), 98-107.
33. Anastasi, E., Filardi, T., Tartaglione, S., Lenzi, A., Angeloni, A., & Morano, S. (2018). Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: An introductory overview. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(9), 1413-1425.
34. Nomellini, R. S., Neto, A. S., Capuci, K. A., Murta, B. M., & Murta, E. F. (2011). Relationship between plasma glucose levels and malignant uterine cervical neoplasias. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 5, 77-82.
35. Lima, P. S. V., Mantoani, P. T. S., Murta, E. F. C., & Nomellini, R. S. (2021). Laboratory parameters as predictors of prognosis in uterine cervical neoplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 256, 391-396.
36. Barchitta, M., Maugeri, A., Quattrocchi, A., Agrifoglio, O., Scalisi, A., & Agodi, A. (2018). The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients*, 10(4), 469.
37. Gillani, S. W., Zaghloul, H. A., Ansari, I. A., Abdul, M. I. M., Sulaiman, S. A. S., Baig, M. R., et al. (2019). Multivariate analysis on the effects of diabetes and related clinical parameters on cervical cancer survival probability. *Scientific Reports*, 9(1), 1084.
38. Yue, C., Zhang, C., Ying, C., & Jiang, H. (2022). Diabetes associated with cervical carcinoma among high-risk HPV-infected patients with cytologically diagnosed high grade squamous intraepithelial lesion. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 13, 993785.
39. Moreno, J., Siqueiros, T., Moreno, V. (2021). COVID-19. diabetes y el sistema inmunológico. *Revista de investigación de la universidad de la salle bajo*. Nova Scientia. 13.

40. Velasco Rodríguez V., Martínez Ordaz, V., Roiz Hernández J., (2002). Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. E-libro.net. 56-57.
41. Protocolos de Atención Integral Diabetes Mellitus tipo 2. (2022). Prevención, diagnóstico y tratamiento. IMSS. 31-53.
42. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes (14 de noviembre). Consultado el 3 de noviembre del 2022, en:[https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP\\_Diabetes2021.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf)
43. Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Peredo AR, Martínez-López A, Jiménez-Flores CN, Serrano-Ortiz I, Maqueda-Pineda AV, Islas-Cruz DN, Cruz-González M. (2017). Diabetes Gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med Int Méx*; 33(1):91-98.
44. Pérez-Lozano DL, Camarillo-Nava VM, Juárez-Zepeda TE, et al. (2023). Costo-efectividad del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en México [Cost-effectiveness of treatment of type 2 diabetes mellitus in México]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*; 61(2):172-180.
45. Salas-Zapata L, Palacio-Mejía LS, Aracena-Genao B, Hernández-Ávila JE, Nieto-López ES. (2018). Direct service costs of diabetes mellitus hospitalisations in the Mexican Institute of Social Security [in Spanish]. *Gac Sanit*; 32(3):209-215.
46. Muñoz-Bello JO, Carrillo-García A, Lizano M. (2022). Epidemiology and Molecular Biology of HPV Variants in Cervical Cancer: The State of the Art in Mexico. *Int J Mol Sci*; 23(15):8566.
47. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Evaluación clínica y análisis económico de las tecnologías para el tamizaje de las lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino; 2023. [https://www.gob.mx/salud/cenetec/documentos/Evaluación clínica y análisis económico de las tecnologías para el tamizaje de las lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino](https://www.gob.mx/salud/cenetec/documentos/Evaluación_clínica_y_análisis_económico_de_las_tecnologías_para_el_tamizaje_de_las_lesiones_precursoras_del_cáncer_del_cuello_uterino) | Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud | Gobierno | gob.mx ([www.gob.mx](http://www.gob.mx)).

48. Álvarez-Rodas (s.f). Manual de la Clínica de Detección temprana. Patología cervical. Programa Nacional de Salud Reproductiva. 18-66.  
[https://www3.paho.org/gut/dmdocuments/MANUAL DE LA CLINICA DE DETECCION TEMPRANA COLPOSCOPIA.pdf](https://www3.paho.org/gut/dmdocuments/MANUAL_DE_LA_CLINICA_DE_DETECCION_TEMPRANA_COLPOSCOPIA.pdf)
49. Ying C, Jiang H. Diabetes associated with cervical carcinoma among high-risk HPV-infected patients with cytologically diagnosed high grade squamous intraepithelial lesion. *Front Endocrinol.* 2022;13:993785.
50. Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56(9):1413-1425.



