

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA**

Estudio prospectivo observacional de (*Captura híbrida2 (HC2) como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de enfermedad en mujeres tratadas con conización cervical LLETZ por LIE de Alto Grado*) en un Hospital de distrital en Bogotá, Colombia

MODALIDAD DE TRABAJO:

Participación en grupo de investigación

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Celis Amortegui Luz Marcela
lcelis@uniandes.edu.co

Botero Hernández Johana Andrea - Cod 200610647
ja.botero57@uniandes.edu.co

Hernández Gordillo Liliana Marcela - Cod 200622675
lm.hernandez72@uniandes.edu.co

LECTOR

Alex Dominguez
domingueza61@yahoo.es

DEPARTAMENTO:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

LUGAR:

DEPARTAMENTO DE COLPOSCOPIA Y PATOLOGÍA CERVICAL
HOSPITAL DE SUBA
BOGOTÁ, COLOMBIA

TABLA DE CONTENIDO

1.	INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO-----	3
2.	LISTA DE SIGLAS-----	4
3.	RESUMEN-----	5
4.	ABSTRACT-----	6
5.	INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO-----	7
6.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN-----	8
7.	JUSTIFICACIÓN-----	9
8.	OBJETIVOS-----	9
9.	DISEÑO METODOLÓGICO-----	10
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	11
11.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS -----	12
12.	PRODUCTO ESPERADO	
	12.1.GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO-----	13
	12.2. FORTALECIMIENTO DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA-----	13
	12.3. APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO-----	13
13.	IMPACTOS ESPERADOS-----	14
14.	CONFORMACIÓN Y TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN-----	14
15.	CONSIDERACIONES ÉTICAS-----	15
16.	PRESUPUESTOS	
	16.1 PRESUPUESTO GLOBAL-----	15
	16.2. PRESUPUESTO PERSONAL-----	15
	16.3. PRESUPUESTO SERVICIO TÉCNICO-----	16
	16.4. PRESUPUESTO DE MATERIALES-----	16
17.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS-----	17

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

GLOSARIO

ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

Título: “Captura híbrida2 (HC2) como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de enfermedad en mujeres tratadas con conización cervical LLETZ por LIE de Alto Grado” en un Hospital de distrital en Bogotá, Colombia		
Investigador Principal: Marcela Celis Amorteguí		CC: 52620717
Correo electrónico: lcelis@uniades.edu.co		Teléfono: 315 882 0710
Dirección de correspondencia: calle 145 A # 15-40. Apto 601		
Nombre del grupo de investigación: Grupo Institucional VPH y enfermedades relacionadas		
Línea de investigación: Ginecología y Obstetricia		
Entidad: Hospital de Suba		
Representante Legal: Edgar Silvio Sánchez Villegas		Cédula de ciudadanía N°: de
Dirección: Av. Ciudad de Cali # 152-00		E-mail:
Teléfonos: 6621111 ext. 1367 – 1369 - 2329		
Ciudad: Bogotá		
Tipo de Entidad: Universidad privada y Hospital Distrital (Publica).		
Entidad o instituto Público: Hospital de Suba		Centro de investigación privado: Universidad de los Andes
Lugar de Ejecución del Proyecto: Hospital de Suba		
Ciudad: Bogotá		Departamento: Cundinamarca
Duración del Proyecto: 24 meses		
Tipo de Proyecto:		
Investigación Básica:	Investigación Aplicada: X	Desarrollo Tecnológico:
Financiación Solicitada en modalidad de recuperación Contingente		
Valor Solicitado a Los Andes: \$27.500.000.00		
Valor Contrapartida: \$52.070.000.00		
Valor total: \$79.570.000.00		

2. LISTA DE SIGLAS

HC 2: Captura Híbrida II para VPH de Alto Riesgo

LLETZ: Large loop excision of the transformation zone/ Excisión extensa de la zona de transformación

LIE de alto grado: Lesión intraepitelial de alto grado

VPH: Virus del papiloma humano

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo

NIC 2-3: Neoplasia cervical intraepitelial grado 2 y 3

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

TAE: Tasa anual equivalente

3. RESUMEN DEL PROYECTO

“Estudio prospectivo observacional de (*Captura híbrida2 (HC2) como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de enfermedad en mujeres tratadas con conización cervical LLETZ por LIE de Alto Grado*) en un Hospital distrital en Bogotá, Colombia”

Objetivo: Desarrollar un escenario de implementación clínica de la prueba de detección de ADN viral de VPH de alto riesgo, y evaluar costo efectividad de la prueba y el seguimiento citocolposcópico, como factor predictor de persistencia y/o recurrencia en el seguimiento de las Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado después de la conización cervical tipo LLETZ.

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo observacional en 150 mujeres sometidas a tratamiento conservativo tipo LLETZ por diagnóstico histopatológico de LIE de alto grado, a quienes se les realizará seguimiento citológico y colposcópico semestral los primeros 24 meses acompañado de Captura Híbrida 2 a los 12 meses después de la cirugía. Esto, para determinar riesgo de persistencia y/o recurrencia en los primeros 24 meses postoperatorio. Aquellas mujeres cuyo resultado de la prueba de Captura Híbrida 2 sea positivo para VPH de alto riesgo, a los 12 meses serán tipificadas para VPH 16 y 18 y seguidas a los 24 meses con prueba de Captura Híbrida 2.

Resultados: Análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo para Persistencia y/o Recurrencia de LIE de alto grado de cada una de las pruebas realizadas por medio del paquete estadístico SPSS 15.0, además de un análisis de costo-efectividad para cada estrategia de seguimiento.

Conclusiones: La posibilidad de implementar la prueba de captura híbrida 2 en el escenario de un hospital distrital como parte de un protocolo de seguimiento de las paciente tratadas por LIE de Alto Grado con conización LLETZ, nos abre la opción de tener una estrategia más sensible y que genere mayor adherencia en las mujeres.

PALABRAS CLAVES

Conización cervical tipo LLETZ, Captura Híbrida II, Lesión Intraepitelial de alto grado, Virus del Papiloma Humano, Colposcopia, Citología, seguimiento, adherencia, recurrencia y persistencia.

4. ABSTRACT

“Hybrid Capture II (HC II) as a predictor of persistence and/or recurrence of disease in patients treated with LLETZ conization for high risk cervical intraepithelial lesion”

Objective: Provide a scenario of the clinical implementation of the viral DNA test to detect the high risk HPV, in association with the colposcopic follow-up as a prediction factor for persistence or recurrence in the follow-up for high grade intraepithelial lesions treated with LLETZ conization, and to determine cost-effectiveness for the different follow-up strategies.

Materials and Methods: Prospective observational study in 150 women who were submitted to LLETZ conization in the treatment of high risk intraepithelial lesions. A further study with colposcopy and cytology done every 6 months will be performed for the first 2 years, along with a Hybrid Capture 2 test done 12 months after the surgery, with the purpose of determining persistence and/or recurrence in the first 2 years. Those women who got a positive result from the HC 2 test will be typed for HPV 16 and 18, and they will be tested again at the 24th month after surgery.

Results: For each test performed analysis of sensibility, specificity, negative and positive predictive value for persistence or recurrence of high risk intraepithelial lesions will be done with the SPSS 15.0, along with an analysis of cost-effectiveness for each follow-up strategy.

Conclusion: The implementation of the HC2 test in the scenario of a public hospital as a follow-up strategy that involves also cytology and colposcopy, gives us the possibility of a more accurate test with a higher rate of patient compliance.

5. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

El cáncer de cuello uterino es el segundo tumor más frecuente en mujeres en Colombia después del cáncer de seno. Anualmente se diagnostican 493.000 casos nuevos de cáncer cervical, de estos 371.000 corresponden a lesiones invasoras; en 2002 el cáncer cervical causó cerca de 274.000 muertes en el mundo. Cerca del 80% de los casos de cáncer de cuello uterino infiltrante se detectan en países en desarrollo.¹

En Colombia, la incidencia es de 36,4 por 100.000 (TAE), lo que representa 6.800 casos nuevos al año, con una mortalidad de 18,2 por 100.000². Dada la alta prevalencia de la enfermedad justifica la importancia del estudio, tratamiento y seguimiento adecuado de lesiones intraepiteliales invasoras².

El estudio clásico de Ostor, evidencia que sin ningún tipo de tratamiento las lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2 y 3) progresan a cáncer cervical invasor en un 5% a 12% respectivamente por lo cual, una vez diagnosticadas son tratadas con métodos excisionales conservadores como la conización (cono frío), conización láser o excisión de tipo de zona de transformación (LLETZ).¹ La literatura describe un riesgo global de persistencia/recurrencia de la enfermedad cercana al 10% para el LLETZ (del 5% al 25%) el cual persiste hasta 20 años después del tratamiento inicial, pero es mayor en los 2 primeros años posteriores a la conización; esto justifica el seguimiento periódico (semestral los primeros 2 años) para diagnosticar tempranamente la reincidencia de esta patología³.

La infección por VPH de alto riesgo es un factor necesario para el desarrollo y persistencia de las lesiones preinvasoras (NIC 3) y la progresión hacia cáncer cervical. La persistencia viral de VPH – AR en mujeres tratadas por LIE de alto grado constituye un factor pronóstico para persistencia/recurrencia de la enfermedad.

Los esquemas actuales de seguimiento postratamiento se ajustan básicamente a 2 tipos de recomendaciones:

1. Las políticas estandarizadas de los Netherlands de seguimiento citológico a los 6, 12 y 24 meses postratamiento, luego anual hasta obtener tres resultados negativos.⁴
2. Las guías de manejo de la ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) que recomiendan tamización citológica semestral por 2 años y luego anual para identificar recurrencia tardías.

¹ Ministerio de salud. (2001). Guía de Práctica Clínica de Las Enfermedades Neoplásicas. *instituto nacional de cancerología*, segunda edición, p 576.

² Ministerio de la práctica social. (2007). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del Cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. *Instituto Nacional de Cancerología* (Guías de Práctica Clínica No. 3), 64.

³ G. Denise Zielinski, M reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecologic Oncology*, 91 (67-73), p.. L. (2003). HPV testing can

⁴ G.D. Zielinski, M. A. (2004). HPV Testing and Monitoring of Women After Treatment of CIN 3: Review of the Literature and Meta-analysis. *OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY*, 57 (7).

La mayoría de programas incluyen el seguimiento colposcópico por los 2 años siguientes a la cirugía.

Dentro de los factores predictores de persistencia/recurrencia de la enfermedad se describen el estado de los márgenes de sección de la pieza quirúrgica, la presencia de lesiones satélites detectadas colposcópicamente, el resultado de la citología seriada, la extensión endocervical de la lesión y la edad de la paciente. Se ha demostrado factor de asociación epidemiológico para estado de las márgenes y seguimiento citológico seriado.

Estudios realizados desde 1996 y 2003 demuestran que el test de captura híbrida para hrHPV (highriskVPH) tiene un valor predictivo negativo de 98% para recurrencia de la enfermedad, comparado con el margen de resección que tiene un VPN de 91%, y el de la citología cervicovaginal de 93%. Adicionalmente cuando se combina la citología con el test de hrVPH se consigue una sensibilidad de 96% y una especificidad de 81%, con un VPP de 46% y VPN 99%.⁴

Las recomendaciones respecto al uso del test de VPH para seguimiento post-tratamiento sugieren que debe realizarse a los 12 meses después del tratamiento.⁴

La técnica de detección de VPH consiste en la hibridación del ácido nucleico por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y captura híbrida II (HC2). Es una sonda híbrida de ADN/ARN que detecta VPH alto riesgo; encontramos VPH 16, 18, 31, 33, 35 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68⁴.

Con base en esto, el metaanálisis de G.D. Zielinski et. se recomienda la inclusión de la captura híbrida 2 en el seguimiento de mujeres tratadas por LIE de alto grado con conización cervical tipo LLETZ; pacientes con resultados negativo en el seguimiento a los 6 meses se puede omitir la visita a los 12 meses, y realizar examen a los 24 meses con citología y captura híbrida de VPH para continuar con el esquema de rutina. Los últimos estudios recomiendan la captura a los 12 meses, no antes, y sugieren que la prueba predice con mayor precisión y de forma oportuna la posibilidad de persistencia/recurrencia⁴.

6. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Las lesiones cervicales preinvasoras asociadas a infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) constituyen una patología muy frecuente cuyo diagnóstico y tratamiento son cada vez más tempranos y precisos. Las estrategias de seguimiento post-tratamiento resultan en la necesidad de visitas frecuentes con posibilidad limitada de predecir persistencia/recurrencia de la enfermedad. Esto se traduce en una pobre adherencia a los programas de seguimiento, inasistencia y costos elevados.

La posibilidad de identificar una estrategia costo efectiva de seguimiento a intervalos más espaciados, y con mayor posibilidad de identificar pacientes en riesgo de persistencia/recurrencia de la enfermedad podría reflejarse en un aumento de la adherencia a los programas.

El riesgo descrito en la literatura de persistencia y/o recurrencia de la enfermedad, después de tratamiento por LIE de alto grado con conización LLETZ es cercano al 10%. La persistencia y/o recurrencia ha sido asociada a factores de riesgo tales como: lesión extensa previa a la cirugía; una extensión endocervical y el estado de los

márgenes de resección. Diversos estudios desarrollados en la última década asocian la presencia de ADN de VPH de Alto Riesgo posterior al tratamiento con una posibilidad mayor de persistencia/recurrencia de la enfermedad. La determinación de presencia y niveles de VPH – AR (VPH de alto riesgo) mediante Captura híbrida 2 ha demostrado una correlación más estrecha con persistencia/recurrencia que la tamización citológica seriada y el estado de los márgenes.

Según lo anterior, el modificar el actual esquema de seguimiento de mujeres postconizadas por LIE de alto grado, permitiría espaciar las visitas, y además poder predecir con un margen de error reducido la presencia de enfermedad persistente o de recidivas en forma temprana cuando se usa la Captura Híbrida 2, en conjunto con el seguimiento citológico y en estrecha correlación con el resultado de los márgenes.

7. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cuello uterino es el segundo tumor más frecuente en mujeres en Colombia, después del cáncer de seno. Anualmente se diagnostican 493.000 casos nuevos de cáncer cervical, de estos 371.000 corresponden a lesiones invasoras; en el 2002 causó cerca de 274.000 muertes. Cerca del 80% de los casos de cáncer de cuello uterino se detectan en países en desarrollo.⁵

En Colombia es la principal causa de incidencia de neoplasias malignas en mujeres (Tasa Anual Equivalente [TAE] 36,4 por 100.000), lo que representa 6.800 casos nuevos al año, con una mortalidad de 18,2 por 100.000.² Dada la alta prevalencia de la enfermedad, es necesario realizar un adecuado seguimiento de las lesiones intraepiteliales invasoras⁶, por medio de la Captura Híbrida (HC2).

8. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar un escenario de implementación clínica en un hospital distrital para la aplicación de la prueba de detección viral del VPH de alto riesgo, como estrategia de seguimiento en paciente tratadas con conización LLETZ y evaluar la adherencia en el marco del seguimiento cito-colposcópico con el estado de los márgenes de la pieza quirúrgica, como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de la enfermedad

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo para persistencia/ recurrencia de la enfermedad de las tres pruebas solas y combinadas a saber: citología, captura híbrida y estado de los márgenes de la pieza quirúrgica.

⁵ Ministerio de salud. (2001). Guía de Práctica Clínica de Las Enfermedades Neoplásicas. *Instituto Nacional de Cancerología*, segunda edición, p 576.

⁶ Ministerio de la práctica social. (2007). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del Cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. *Instituto Nacional de Cancerología* (Guías de Práctica Clínica No. 3), 64.

- Determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo, de la asociación entre citología cervicovaginal, colposcopia y Captura híbrida 2 para ADN de VPH de Alto Riesgo en el seguimiento de pacientes tratadas por LIE de Alto Grado, con conización LLETZ y establecer los intervalos de seguimiento.
- Realizar estudio de costo-efectividad de la aplicación de protocolos de 2 y 3 pruebas combinadas (citología/captura, citología/colposcopia y citología/captura/colposcopia), a intervalos de 6, 12, 18 y 24 meses (según recomendaciones ya establecidas previamente) en la detección temprana de persistencia o recurrencia de la enfermedad en mujeres tratadas con técnica de LLETZ para manejo del LIE de Alto Grado, valorando la adherencia al implementar estos protocolos.

9. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Estudio prospectivo observacional.

Población a estudio: 150 mujeres sometidas a tratamiento conservativo tipo LLETZ por diagnóstico histopatológico de LIE de alto grado.

Muestra: 150 mujeres del Hospital de Suba de la ciudad de Bogotá, Colombia, en seguimiento post-operatorio de conización cervical tipo LLETZ por LIE de alto grado.

Tipo de muestreo: Por conveniencia.

Hipótesis: La implementación de la prueba de Captura Híbrida 2 dentro del programa de seguimiento de mujeres tratadas con conización LLETZ por LIE de Alto Grado (NIC 2/NIC 3), permite identificar tempranamente aquellas pacientes susceptibles de desarrollar enfermedad persistente/recurrente, además de mejorar la adherencia al seguimiento y su costoefectividad.

Técnicas de recolección de la información: Se realizará seguimiento citológico y colposcópico semestral los primeros 24 meses, acompañado de Captura Híbrida 2 a los 12 meses después de la cirugía para determinar persistencia y/o recurrencia en los primeros 24 meses pos-operatorio. Aquellas mujeres cuyo resultado de la prueba de Captura Híbrida 2 sea positivo para VPH de alto riesgo a los 12 meses serán tipificadas para VPH 16 y 18, y seguidas a los 24 meses con prueba de Captura Híbrida 2.

Recolección de la Información: Sistema de doble digitación en EXCEL 2007, con copia de los datos fuente en ACCESS 2007.

Técnica estadística: Se utilizara el Paquete estadístico SPSS 15.0, para el análisis bivariado y multivariado teniendo en cuenta datos estadísticos como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo, para evaluar el riesgo de persistencia/recurrencia de la enfermedad de las pruebas diagnosticas: estado de los márgenes, citología cervicovaginal, Captura Híbrida 2, extensión glandular de la pieza quirúrgica, tipificación viral. Adicionalmente se realizara el análisis de costo-efectividad de los esquemas de seguimiento.

Variables de estudio:

Nombre de la Variable	Tipo de Variable	Categorización
Márgenes de resección	Independiente	Categórica
Extensión Endocervical	Independiente	Categórica
Resultado Citología	Independiente	Categórica
Resultado Colposcopia	Independiente	Categórica
Captura Híbrida 2	Independiente	Categórica
Titulación Captura Híbrida 2	Independiente	Numérica Continua
Persistencia/Recurrencia	Dependiente	Categórica
Edad	Independiente	Numérica Continua

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Nombre de tarea	Duración	Comienzo	Fin	Estado
Revisión de la bibliografía	15 días	Lun 06/09/10	Vie 24/09/10	Realizada
Revisión y aceptación de protocolo por la universidad de Los Andes	15 días	Vie 10/09/10	Jue 30/09/10	Realizada
Creación de grupLAC de colciencias	1 día	Mie 26/01/11	Mie 26/01/11	Realizado
Aprobación del proyecto por el comité de ética de la universidad de Los Andes	10 días	Lun 18/04/2011	Jue 28/04/11	Realizado
Aprobación del consentimiento informado por el comité de ética del Hospital de Suba	6 días	Mar 3/05/11	Lun 9/05/11	Realizado
Exposición de protocolo ante la Universidad de los Andes	1 día	Lun 30/05/11	Lun 30/05/11	Realizada
Aplicación en la convocatoria de medicina 2011-2012 para financiación de presupuesto de proyecto	11 semanas	Jue 17/11/11	Lun 30/01/12	En proceso
Fase de recolección de datos	11 meses	Lun 6/02/12	Lun 7/01/13	Pendiente
Procesamiento de datos	32 días	Mie 9/01/13	Lun 11/02/13	Pendiente

Análisis de datos	15 días	Lun 11/02/13	Lun 25/02/13	Pendiente
Elaboración Informe	29 días	Vie 01/03/13	Vie 29/03/13	Pendiente
Revisión informe Final	22 días	Lun 01/04/12	Lun22/04/13	Pendiente
Publicación resultados	62 días	Lun 22/04/13	Lun 24/06/13	Pendiente

11. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS:

Análisis descriptivo de variables.

Análisis bivariado y multivariado. Análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo para persistencia/recurrencia de la enfermedad de cada una de las pruebas (estado de los márgenes, citología cervicovaginal, Captura Híbrida 2, extensión glandular en la pieza quirúrgica). Paquete SPSS 15.0 o 16.0.

Análisis de costo-efectividad y adherencia para cada estrategia de seguimiento propuesta.

12. PRODUCTO ESPERADO Y POTENCIALES BENEFICIARIOS:

Dentro de los alcances del proyecto buscamos sensibilizar a los entes reguladores de la salud de la necesidad de incluir dentro del Plan Obligatorio de Salud pruebas como la Captura Híbrida 2 en el seguimiento de pacientes tratadas por enfermedad preinvasora del cuello uterino, mejorando así las tasas de detección temprana de persistencia o recurrencia de la enfermedad y también la adherencia de las mujeres al seguimiento. Esperamos poder demostrar que la implementación de la prueba es una estrategia costoefectiva para nuestro país en el marco de la salud pública y dentro de un régimen subsidiado de salud como el que se atiende en un hospital de la red distrital.

12.1. GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO

Producto esperado	Indicador	Beneficiario
La captura híbrida es un método más sensible para evaluar persistencia o recurrencia	Sensibilidad/Especificidad VPP y VPN	Mujeres post conización por diagnóstico de LIE de alto grado
Estrategia costo-efectiva para el seguimiento post conización de mujeres tratadas por LIE de alto grado.	Estudio de Costo-efectividad Seguimiento en adherencia de usuarias	El estado y sistema de salud colombiano Mujeres usuarias de programa

12.2. FORTALECIMIENTO DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA

Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Trabajo de grado de facultad de medicina de la universidad de los Andes	Trabajo de grado indexado en la red de biblioteca de la universidad de Los Andes	-Universidad de los Andes -Estudiantes de Medicina -Médicos de ginecología y obstetricia -Autoras del proyecto
Fortalecimiento de investigación dentro del grupo de pregrado	Ingreso a CvLACColciencias	-Universidad de los Andes -Autoras del proyecto
Semillero de investigación – Participación en GrupLAC	Participación en un grupo de investigación de ColcienciasCvLAC	-Universidad de los Andes -Estudiantes de Medicina -Médicos de ginecología y obstetricia -Autoras del proyecto

12.3. APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Implementación del esquema propuesto de seguimiento que incluye Captura Híbrida 2	Costo-efectividad Adherencia al programa de seguimiento	Pacientes en el programa de seguimiento post conización, y el sistema de salud colombiano
Publicación de proyecto en revista médica indexada	Publicación	La comunidad médica

(nacional o internacional)		Las autoras
----------------------------	--	-------------

13. IMPACTO ESPERADO

Impacto esperado	Plazadespués de finalizado el proyecto	Indicador verificable	supuestos
Apropiación de conocimiento científico	corto plazo (12 meses)	Desarrollo de guías de seguimiento.	Implementación de la guía propuesta
Incrementar la tasa de detección de persistencia o recurrencia	Mediano (5-9 años)	Tasa de detección de persistencia/recurrencia	El esquema propuesto detecta tempranamente recurrencia/persistencia
Reducción de costos	Largo (10 o más años)	Tasa de detección de cáncer cervical post conización. Adherencia de las pacientes al programa	Reducción de costos por tratamiento de enfermedad invasora no detectada oportunamente.

14. CONFORMACIÓN Y TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

GrupLAC

Director del Grupo: LUZ MARCELA CELIS AMORTEGUI

Nombre del Grupo: Grupo Institucional VPH y enfermedades relacionadas

Integrantes del grupo: JOHANA ANDREA BOTERO HERNÁNDEZ
LILIANA MARCELA HERNÁNDEZ GORDILLO

PROYECTOS VINCULADOS AL GRUPO

- Estudio prospectivo observacional de “Captura híbrida 2 (HC2) como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de enfermedad en conización cervical LLETZ por LIE de alto grado” en un hospital de segundo nivel, Bogotá.
- “Auto cuidado y adherencia a la citología como método de detección temprana del cáncer cervical en las mujeres de la localidad de suba” (conjuntamente se encuentran trabajando en este proyecto un estudiante de pregrado y una estudiante de postgrado de la universidad de Los Andes).

15. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Los Andes mediante Acta 102 de 2011 fechada 28 de abril de 2011, certifica que revisó y aprobó el proyecto ya que cumple con todas las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Para efectos de reglamentación según el artículo 11 de la Resolución No 008430 de 1993 este proyecto se clasifica como de **Riesgo Mínimo**. (Anexamos copia del Acta de Aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad). Certificado por el presidente del comité de ética de la universidad de los andes CARL LAGEBAEK y el secretario WILSON FLOREZ VANEGAS.

Aprobación del Comité de Ética de la Institución (Hospital de Suba).

Firma del Consentimiento informado por cada una de las pacientes incluidas en el protocolo. (Anexamos copia del Consentimiento Informado aprobado por el Comité).

16. PRESUPUESTO

16.1 PRESUPUESTO GLOBAL:

RUBROS	FUENTES			TOTAL
	HOSPITAL	DRA. CELIS	UNIVERSIDAD	
PERSONAL	\$ 30,720,000.00		4000000	\$ 34,720,000.00
EQUIPOS		16200000		\$ 16,200,000.00
SOFTWARE				\$ -
MATERIALES			3000000	\$ 3,000,000.00
SALIDAS DE CAMPO				\$ -
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO				\$ -
PUBLICACIONES Y PATENTES			250000	\$ 250,000.00
SERVICIOS TÉCNICOS		900000	2450000	\$ 25,400,000.00
VIAJES				\$ -
TOTAL	\$ 31,620,000.00		\$ 31,750,000.00	\$ 79,570,000.00

16.2 DETALLE DE PRESUPUESTO PERSONAL

FUNCIONARIO	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
				HOSPITAL	UNIANDES	
Marcela Celis Amórtegui	GINECOLOGA	Investigador Principal	8 H semanal/24m	30720000		30720000
Liliana Hernández	ESTUDIANTE	Asistente	6 H semanal			\$ -
Johana Botero	ESTUDIANTE	Asistente	6 H semanal			\$ -
Estadista					2000000	\$ 2,000,000.00
Asesor metodológico					2000000	\$ 2,000,000.00

TOTAL	30720000	\$ 4,000,000.00	\$ 34,720,000.00
--------------	----------	-----------------	------------------

16.3 DETALLE PRESUPUESTO TÉCNICO

Tipo de servicio	Justificación	Fuente		Total
		Dra. M. Celis	Contrapartida	
Colposcopio	Mantenimiento Preventivo semestral (300000 c/u)	900000		\$ 900,000.00
Procesamiento Captura Híbrida HC2	\$130000 c/u- se estima 150 pctes		19500000	\$19,500,000.00
Tipificación Viral 16/18	150000 c/u – se estima 5% de pctes		5000000	\$ 5,000,000.00
TOTAL		\$ 9000000	\$ 24500000	\$25,400,000.00

16.4 PRESUPUESTO DE MATERIALES

Materiales*	Justificación	Fuente		Total
		Otra	Contrapartida	
Papelería				\$ 50,000.00
Uso Computadores				\$ 500,000.00
Elementos Oficina				\$ 450,000.00
Logística Informes				\$ 500,000.00
Transporte Equipos				\$ 1,500,000.00
	TOTAL	\$ -	\$ -	\$ 3,000,000.00

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Jarboe, Elke A. Venkat, Pavithra. Hirsch, Michelle S. (2010). A Weakly Positive Human Papillomavirus Hybrid Capture II Result Correlates With a Significantly Lower Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2,3 After Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 14 (3).

Zielinski G. Denise, Rozendaal, Lawrence. Voorhorst, Feja J. (2003). HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecologic Oncology*, 91 (67-73), p.

Agudelo, L. E. (2007). HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL: ENFOQUE BASADO LA EVIDENCIA. *Revista Med*, 12.

Dessler, G. (2001). *management leading people iand organizations*. new jersey: pretice hall.

Duncan, Lisa D. Sanjivini V. Jacob. (2005). Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude a High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: The Practice Experience of a Hospital-Based Reference Laboratory With This New Bethesda System Diagnostic Category. (S. M. Selvaggi, Ed.) *Diagnostic Cytopathology*, 32 (4).

Estephan, A. (01 de febrero de 2010). *emedicine*. Retrieved 11 de julio de 2010 from <http://emedicine.medscape.com/article/795587-overview>

Hospital Militar Central. (abril de 2010). Retrieved 23 de abril de 2010 from <http://www.hospitalmilitar.gov.co/LstNoticias.asp?IdCat=222>

Kim, Y. T. (2009). Clearance of human papillomavirus infection after successful. *International Journal of Cancer*, 126 (1903-1909), 7.

Kucera, Elisabeth. Gerhard, Sliutz, Czerwenka, Klaus. (2001). Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Boiology*, 100, 72-76.

Meijera, C.J.L.M. Berkhof, B. Heidemana, D.A.M. (2009). Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *Journal of Clinical Virology*, 46 (S3), S1-S4.

Ministerio de la practica social. (2007). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del Cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. *Instituto Nacional de Cancerologia* (Guías de Practica Clinica No. 3), 64.

ministerio de salud. (2001). guia de practica clinica de las enfermedades neoplasicas. *instituto nacional de cancerologia, segunda edicion*, 576.

Montaño, M. B. (n.d.). Tamizaje en Cancer Ginecologico. *Guías de practica clinica basadas en la evidencia*, 25.

- Sargent, A. Bailey, Turner, A. Almonte, M. (2010). Optimal Threshold for a Positive Hybrid Capture 2 Test for Detection of Human Papillomavirus: Data from the ARTISTIC Trial. *Journal of clinical microbiology*, 48 (2), 554-558.
- Seung-Hun Song, Jae-Kwan Lee, Min-Jeong Oh, . (2006). Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecologic Oncology*, 101, 418-422.
- The utility of HPV DNA triage in the management of cytological AGC. (2005). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193, 559-567.
- V. Houfflin Debarge, P. Collinet, D. Vinatier. (2003). Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic Oncology*, 90, 587-592.
- Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. (2003). *Gynecologic Oncology*, 90, 587-592.
- Verguts, J. Bronselaer, B. Donders, G. Arbyn, M. (2006). Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*, 113, 1303-1307.
- William Irvin, S. R. Evans, Willie Andersen, Amir Jazaeri, . (2005). The utility of HPV DNA triage in the management of cytological AGC. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193, 559-567.
- Young-Tak Kim, Jong Min Lee, Soo-Young Hur, . (2010). Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*, 126, 1903-1909.
- A. Aerssens, P. Claeys, E. Beerens. (2009). prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *cytopathology*, 20, 27-35.
- A. Dewilde, b.F Boman, J.L. Leoroy. (2002). Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high grade squamous intraepithelial lesion. *Gynecology Oncology*, 90, 587-592.
- B JORN B ERTELSEN¹, TORMOD TANDER², ROAR S ANDVEI². (1999). Laser conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Free resection margins indicative of lesion free survival. *Acta obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (78), 54-59.
- B. Prato, A. Ghelardi, A- Gaddicci. (2008). Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesion. *gynecology cancer*, 18, 90-94.
- Benny Almong, Ronni Gamzu, Michael J. Keperminc. (2003). Human papilloma virus testing in patient follow up post cone biopsy due to high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 88, 345-350.
- Elizabeth Kucera, Gerhard Sliutz, Claus Czerwenka. (2001). In high risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by

large loop excision of the transformation zone. *European journal of obstetrics and gynecology reproductive biology*, 100, 72-76.

- Evangelos Paraskevaïdis a, Marc Arbyn b, Alexandros Sotiriadis a. (2004). Therole of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: asystematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews*, 30, 205-211.
- Francisco Garcia, Karl ulrich Petry, Laila Muderspach. (2004). ZYC101a for Treatment of High-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 103 (2), 317-326.
- Immaculada Alonso a, Aureli Torne a, luis M. (2006). pre and post conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treatmet for CIN 2-3. *Gynecologic Oncology*, 103, 631-636.
- MAE Nobbenhuis, CJLM Meijer, AJC van de Brule. (2001). Addition of highrisk HPV testin improves the current guidelines on follow up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *British journal of Cancer*, 84 (6), 796-801.
- Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:959–968.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871–1876.
- Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prog-nostic marker following conization of the cervix uteri. *GynecolOncol* 1997;66:108–113
- Strand A, Wilander E, Zehbe I, Rylander E. High risk HPV persists after treatment of genital papillomavirus infection but not after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *ActaObstetGynecol Scand* 1997;76:140–144
- zumi T, Kyushima N, Genda T, et al. Margin clearance and HPV infection do not influence the cure rates of early neopla- sia of the uterine cervix by laser conization. *Eur J GynaecolOncol* 2000;21:251–254.
- Jain S, Tseng CJ, HorngSG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following coniza- tion of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001;82:177–180.
- Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001;84:796–801
- BekkersRL, Melchers WJ, BakkersJM, et al. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diag-nosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002;102:148–151.
- Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, Fainaru O, Niv J, Almog B. Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. *GynecolOncol* 2003;91:149–153

- Zielinski GD, Rozendaal L, VoorhorstFJ, et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits post-treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 3. *GynecolOncol* 2003;91:67–73
- Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment out-comes for squamous intraepithelial lesions. *Int J GynaecolObstet* 2000;68:25–33
- Lorincz A. Hybrid Capture Method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. *Papillomavirus Re-port* 1996;7:1–5.
- Jacobs MV, RodaHusman AM, van den Brule AJ, SnijdersPJ,Meijer CJ, Walboomers JM. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J ClinMicrobiol* 1995;33:901–905.
- Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J ClinMicrobiol* 1998;36:3020–3027.
- Kleter B, van DoornLJ, Schrauwen L, et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybrid-ization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J ClinMicrobiol* 1999;37:2508–2517.



SISTEMA DE BIBLIOTECAS
IDENTIFICACIÓN TRABAJO DE GRADO

FECHA DE ELABORACIÓN		
DD	MM	AAAA
30	05	2011

NIT: 860.007.386-1

I. IDENTIFICACIÓN AUTOR(ES) DEL TRABAJO DE GRADO

CÓDIGO	DOCUMENTO DE IDENTIDAD		APELLIDOS	NOMBRES	CORREO ELECTRÓNICO
	TIPO	NÚMERO			
00610647	CC	1032417349	BOTERO HERNANDEZ	JOHANA ANDREA	ja.botero57@hotmail.com
200622675	CC	1136880079	HERNANDEZ GORDILLI	LILIANA MARCELA	lm.hernandez72@hotmail
	CC				
	CC				
	CC				
	CC				

PROGRAMA Pregrado
FACULTAD Facultad de Medicina
DEPARTAMENTO No Aplica

ENTREGO FORMATO:

SB-10 "Entrega trabajo de grado y autorización de uso a favor de la Universidad de los Andes".

II. INFORMACIÓN GENERAL DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO DEL TRABAJO DE GRADO:

Captura híbrida2 (HC2) como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de enfermedad en mujeres tratadas con conización cervical de tipo LLETZ (Large loop Excision of the Transformation zone) por Lesión intraepitelial de Alto Grado

DESCRIPCIÓN FÍSICA

Número de páginas: 20
Ilustraciones: 4

MATERIAL ACOMPAÑANTE (Cantidad):

Casetes Audio: 0 Discos compactos: 0
Casetes Video: 0 Diapositivas: 0
Disquetes: 0 Otros: ¿Cuáles? 0

FECHA DE ELABORACIÓN		
DD	MM	AAAA
30	05	2011

*RESUMEN DEL TRABAJO DE GRADO:

Este trabajo tiene como propósito demostrar una mejoría en torno a la adherencia y el seguimiento de mujeres con LEI de alto grado post-conización tipo LLETZ por medio de Captura Híbrida II y colposcopia vs el tratamiento actualmente instaurado de citología y colposcopia de modo que permita implementar una nueva guía de manejo de seguimiento post-conización

OBJETIVOS DEL TRABAJO DE GRADO:

Desarrollar un escenario de implementación clínica de la prueba de detección de DNA viral del VPH de alto riesgo junto con el resultado de seguimiento colposcópico, comparado con el estado de los márgenes de la pieza quirúrgica, como factor predictor de persistencia o recurrencia de la enfermedad en el seguimiento de las LEI Grado después de la conización cervical tipo LLETZ.

METODOLOGÍA DEL TRABAJO DE GRADO:

Estudio prospectivo observacional con 150 mujeres sometidas a conización tipo LLETZ por LIE de alto grado en seguimiento citológico y colposcópico semestral los primero 24 meses acompañado de Captura Híbrida II a los 12 meses después de la cirugía, con tipificación para VPH 16 y 18 en mujeres con HCII positiva, y seguidas a los 24 meses con prueba de CHII para determinar

CONCLUSIONES DEL TRABAJO DE GRADO:

Según los resultados obtenidos se espera poder demostrar la aplicabilidad del uso de la captura híbrida II de modo que permita identificar a las pacientes infectadas por el VPH de alto riesgo para LIE de alto grado, y de esta manera que pueda implementarse como método de seguimiento en los actuales esquemas de la secretaria de salud.

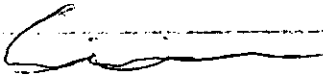
*PALABRAS CLAVES (TEMAS) DEL TRABAJO DE GRADO:

Conización cervical tipo LLETZ, Captura Híbrida II, Lesión Intraepitelial de alto grado, Virus del Papiloma Humano, Colposcopia, Citología, seguimiento, adherencia, recurrencia y persistencia.

ACUERDOS DE CONFIDENCIALIDAD: TIENE ACUERDO(S) NO TIENE ACUERDO(S)

Si selecciona tener acuerdo de confidencialidad, por favor diligencie el siguiente cuadro:

Persona natural o jurídica	Desde			Hasta		
	DD	MM	AAAA	DD	MM	AAAA

3. FIRMAS	
AUTORES (Nombre completo y Firma)	TITULADOS (Nombre completo y Firma)
Jiliana Marcela Hernández Gordillo Jiliana Hernández	Rodrigo Castro
Johana Andrea Botero Hernández Johana Botero	
DIRECTORES DE TESIS (Nombre completo y Firma)	ASESORES DE TESIS (Nombre completo y Firma)
	
Luz Marcela Celis Amortegui	

SB-09



**ENTREGA EJEMPLAR TRABAJO DE GRADO Y
AUTORIZACIÓN DE SU USO A FAVOR DE LA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**

Yo LILIANA MARCELA HERNANDEZ GORDILLO, mayor de edad, vecino de Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía N° 1136880079 de Bogotá, actuando en nombre propio, en mi calidad de autor del trabajo de tesis, monografía o trabajo de grado denominado: Captura híbrida2 (HC2) como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de enfermedad en mujeres tratadas con conización cervical de tipo LLETZ (Large loop Excision of the Transformation zone) por Lesión intraepitelial de Alto Grado

, hago entrega del ejemplar respectivo y de sus anexos del ser el caso, en formato digital o electrónico (CD-ROM) y autorizo a LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice y use en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción, comunicación pública, transformación y distribución (alquiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, usos en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

EL AUTOR - ESTUDIANTES, manifiesta que la obra objeto de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, por lo tanto la obra es de su exclusiva autoría y tiene la titularidad sobre la misma. PARÁGRAFO: En caso de presentarse cualquier reclamación o acción por parte de un tercero en cuanto a los derechos de autor sobre la obra en cuestión, EL ESTUDIANTE - AUTOR, asumirá toda la responsabilidad, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos la Universidad actúa como un tercero de buena fe.

Para constancia se firma el presente documento en dos (02) ejemplares del mismo valor y tenor, en Bogotá D.C., a los treina 30 días del mes de Mayo de Dos Mil once 20 11 .

EL AUTOR - ESTUDIANTE.

(Firma)

Nombre LILIANA MARCELA HERNANDEZ GORDILLO

C.C. N° 1136880079 de BOGOTÁ

SB-10



**ENTREGA EJEMPLAR TRABAJO DE GRADO Y
AUTORIZACIÓN DE SU USO A FAVOR DE LA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**

Yo Johana Andrea Botero Hernández, mayor de edad, vecino de Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía N° 1032417349 de Bogotá, actuando en nombre propio, en mi calidad de autor del trabajo de tesis, monografía o trabajo de grado denominado: **Captura híbrida2 (HC2) como factor predictor de persistencia y/o recurrencia de enfermedad en mujeres tratadas con conización cervical de tipo LLETZ (Large loop Excision of the Transformation zone) por Lesión intraepitelial de Alto Grado**, hago entrega del ejemplar

respectivo y de sus anexos del ser el caso, en formato digital o electrónico (CD-ROM) y autorizo a LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice y use en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción, comunicación pública, transformación y distribución (alquiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, usos en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

EL AUTOR - ESTUDIANTES, manifiesta que la obra objeto de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, por lo tanto la obra es de su exclusiva autoría y tiene la titularidad sobre la misma. PARÁGRAFO: En caso de presentarse cualquier reclamación o acción por parte de un tercero en cuanto a los derechos de autor sobre la obra en cuestión, EL ESTUDIANTE - AUTOR, asumirá toda la responsabilidad, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos la Universidad actúa como un tercero de buena fe.

Para constancia se firma el presente documento en dos (02) ejemplares del mismo valor y tenor, en Bogotá D.C., a los treinta 30 días del mes de Mayo de Dos Mil once 20 11 .

EL AUTOR - ESTUDIANTE.

(Firma) *Johana Botero*

Nombre JOHN A ANDREA BOTERO HERNÁNDEZ

C.C. N° 1032417349 de BOGOTÁ

SB-10