

POLICLÍNICO DOCENTE “JUAN OLIMPIO VARCARCEL”

VENEZUELA

CIEGO DE AVILA

Título: Factores de riesgo asociados al cáncer cérvico uterino en mujeres pertenecientes a la comunidad de Carolina del municipio de Venezuela.

Autor: Dr. Carlos Miguel Alvarez Rodríguez

Tesis para optar por el título de especialista en 1er Grado de
Medicina General Integral.

Ciego de Ávila
2019

POLICLÍNICO DOCENTE “JUAN OLIMPIO VARCARCEL”
VENEZUELA
CIEGO DE AVILA

Título: Factores de riesgo asociados al cáncer cérvico uterino en mujeres pertenecientes a la comunidad de Carolina del municipio de Venezuela.

Autor: Dr. Carlos Miguel Alvarez Rodríguez

Aspirante a especialista en Primer Grado en Medicina General Integral.

Tutora: Dra. Joannys Puron Prieto

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Profesor instructor.

Tesis para optar por el título de especialista de 1er Grado en
Medicina General Integral.

Ciego de Ávila
2019

RESUMEN

Se realizó un estudio sobre factores de riesgo, analítico retrospectivo de casos y controles con el objetivo de establecer la asociación existente entre los factores de riesgo y el cáncer cérvico uterino en mujeres pertenecientes al consultorio 14 en la comunidad de Carolina en el área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila, de mayo 2018 a enero 2019. El universo de estudio estuvo constituido por 24 mujeres entre 25 a 59 años. Se utilizó la prueba T de student para la comparación de medias en variables cuantitativas con normalidad de los datos para la comparación entre dos medias independientes, además la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas y se realizó cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo. Predominaron las féminas de la cuarta década de la vida en ambos grupos de estudio. Los antecedentes de abortos y/o regulaciones menstruales y la multiparidad, encontraron una baja representación en la muestra de estudio con distribuciones homogéneas entre los grupos. La tenencia de promiscuidad en el último año, los antecedentes de displasia, y de infecciones de transmisión sexual, así como las relaciones sexuales de inicio temprano, se presentaron relacionadas estadísticamente a la presencia del cáncer cérvico-uterino con un aumento considerable del riesgo de enfermar entre las expuestas en relación con las no expuestas.

Palabras clave: Cáncer de cérvix, enfermedades de transmisión sexual, factores de riesgo.

ÍNDICE

<i>Contenido</i>	<i>Páginas</i>
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	4
▪ Marco teórico.....	5
▪ Método.....	20
▪ Análisis y discusión de los resultados.....	27
▪ Conclusiones.....	35
▪ Referencias bibliográficas	
▪ Anexos	

Pensamiento:

"... y la medicina tendrá que convertirse un día entonces en una ciencia que sirva para prevenir las enfermedades, que sirva para orientar a todo el público hacia sus deberes médicos..."

Che

Dedicatoria:

A mi hija Ainhoa que está por venir a este mundo y es mi motor impulsor para seguir adelante.

A mi madre que en todo momento siempre tiene tiempo para mí, sin importar las circunstancias.

A mi mujer por lo maravillosa que es.

A mi gran abuela por su apoyo y amor incondicional.

A mi abuelo que aunque hoy no esté, siempre le estaré agradecido por enseñarme ser una mejor persona.

A mi familia que es el soporte fundamental para lograr el crecimiento personal y profesional en el ámbito más hermoso como es la Medicina.

Agradecimientos.

A la **Revolución**, por darme, como a todos, la oportunidad de realizarme en lo profesional y en lo personal.

A mi madre Sayly por su ayuda incondicional y paciencia sin límites sin la cual esta obra no hubiera sido posible.

A mi abuela Toti, por su apoyo en todo momento, por su amor, su infinita comprensión y su aliento en los momentos difíciles.

A mi hermanita por ser mi fuente de inspiración.

A mi mujer Yurisleydis por tener siempre tiempo para mí.

A Luis Arza por ser como un segundo padre para mí.

A mi familia que siempre me brindaron su apoyo y me impulsaban a seguir adelante.

En fin, a todos, gracias por hacer de mí un mejor profesional.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino (CCU), se encuentra dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles, la cual constituye una de las principales causas de muerte en la actualidad. Este proceso, que se origina a partir de cualquier tipo de célula que se multiplica en desorden desde los diferentes tejidos del organismo, no es una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades con manifestaciones y curso clínico muy variables en función del lugar y órgano que afecte la célula de origen. Esta puede variar de una persona a otra y el no tratamiento puede conllevar a la muerte de manera inminente, cobrando la vida de seres humanos desde cualquier etapa del ciclo vital ¹.

De no recibir tratamiento, el cáncer cérvico uterino invasor resulta casi siempre mortal, causa un enorme dolor y sufrimiento a la mujer y ejerce importantes efectos adversos sobre el bienestar de la familia y la comunidad de la persona afectada ².

En los últimos años, la morbilidad por esta causa, ha influido notablemente en los indicadores de salud y la calidad de vida de la población, al constituir uno de los tumores malignos ginecológicos de mayor prevalencia. Constituye una de las principales causas de muerte por cáncer entre mujeres de todo el mundo. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó más de 300 000 defunciones por esta causa, la mayoría de las cuales ocurren en países de ingresos bajos y medianos ³.

La OMS señala además que, en los tres últimos decenios, las tasas de cáncer cérvico uterino han descendido en la mayor parte del mundo desarrollado, en gran medida como resultado de los programas de tamizaje y tratamiento. Por el contrario, en la mayoría de los países en desarrollo las tasas se han elevado o mantenido estacionarias, fundamentalmente debido a inequidad en el acceso a programas integrales de prevención y control del cáncer cérvico uterino. Asimismo, se advierte que existen también grandes disparidades en las regiones desarrolladas, donde las mujeres rurales y más pobres presentan mayor riesgo de este cáncer invasor ³.

El cáncer cérvico uterino, según estudios epidemiológicos realizados, este ocupa el segundo lugar en el sexo femenino, según frecuencia a nivel mundial,

con más de 500 000 casos cada año. El 75% de los diagnósticos corresponden a países en vías de desarrollo, donde llega a representar 20 a 30% de los cánceres femeninos. Las mayores tasas de incidencia se encuentran en algunos países de África, Centro y Sudamérica y Asia.^{4,5}

Es uno de los mayores problemas de salud para América Latina y el Caribe, por ser países en condición de subdesarrollo, pobreza, educación limitada y carencia o escaso acceso a los servicios de salud, cuya consecuencia es una curva ascendente de incidencia y mortalidad evidenciado en una tasa de 83% (más de 30 000 mujeres mueren anualmente por CCU) y una tasa de incidencia de 28,6 x 100,000 mujeres, con variaciones geográficas¹.

Cabe destacar que la creciente disponibilidad de diversas tecnologías de tamizaje, tales como la inspección visual con ácido acético (IVAA), las pruebas de detección del virus del papiloma humano (VPH), así como las nuevas vacunas contra el VPH, pueden ayudar a prevenir numerosos casos de cáncer cervicouterino. En el caso de la enfermedad avanzada, metastásica o recurrente, las nuevas estrategias terapéuticas se enfocan en las dianas moleculares, la inmunoterapia y la combinación de estas con antiguos tratamientos como la quimio-radioterapia^{6,7}.

Constituye el CCU la segunda localización más frecuente en la mujer cubana, existiendo un incremento en el diagnóstico de esta enfermedad desde edades cada vez más tempranas, el anuario estadístico de Cuba (2017) señala que de 20 a 39 años, se diagnosticaron 1 334 casos durante el año, que supera la cifra de 1 263 pacientes diagnosticadas en el año 2016. En Matanzas esta afección ocupa la tercera localización de mayor incidencia^{8,9}.

Constituye en sí un importante problema de la salud pública, no solo a nivel mundial sino también en Cuba, donde se ha visto su incidencia, con una tendencia creciente en los últimos años; es una enfermedad con una alta morbilidad y mortalidad; es uno de los procesos más complicados a los que se enfrenta la medicina, por su naturaleza compleja, diversa y multicausal^{10,11}.

En Cuba, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) implementa el programa nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino, que tiene como premisa fundamental el diagnóstico temprano y la prevención primaria de dicha

dolencia. Según el Anuario Estadístico de Salud, en su edición 2018, durante el 2017 se reportó un total de 1 060 casos positivos de cáncer cérvico-uterino en mujeres examinadas por el programa. En estos momentos, se encuentra entre los lugares tercero y cuarto en incidencia y del tercero al quinto en mortalidad. El número de fallecidas, por esta causa, se mantiene por encima de los 400 casos desde 2009 a la fecha, actualmente aproximadamente 600; estas cifras expresan el número de fallecimientos, pero no realmente la incidencia de la enfermedad, pues no toda mujer que la padece muere por su causa. La tasa bruta de incidencia de CCU invasor, según los datos notificados al registro nacional de tumores, es de 19,2/100 000 mujeres⁹⁻¹⁴.

En la provincia Ciego de Ávila en el 2017 reportó 23 350 citologías, de ellas 1 134 fueron positivas con diagnóstico de citología orgánica alterada (NIC I, NIC II, NICIII, CIS, Cáncer Cervical Invasor) y en el 2018 se realizaron 24 210 citologías, donde resultaron positivas 2 190. Lo anterior demuestra un incremento de 1 056 siendo significativo para el período que se analiza. En el municipio Venezuela en el 2018 se realizaron 2 252 citologías, de ellas 218 resultaron positivas⁹.

El lineamiento 159 del Partido Comunista de Cuba (PCC), aprobado en El Sexto Congreso del PCC (2012):59, se refiere a “fortalecer las acciones dirigidas a la promoción y prevención de la salud del pueblo cubano, a fin de favorecer el mejoramiento del estilo de vida, de manera que se contribuya a incrementar los niveles de calidad de vida de la población con la participación intersectorial y comunitaria”. Esto ratifica la necesidad de poner en práctica acciones que conduzcan a identificar estilos y modos de vida nocivos, bajo la premisa y el compromiso de revertirlos, mediados por un principio salutogénico que involucre a todos los sectores implicados¹².

El CCU es una patología prevenible, curable a diferencia de otros cánceres que afecta con mayor frecuencia a los países en desarrollo, lo cual tiene gran impacto desde el punto de vista médico, socioeconómico y humano. Eliminar el CCU tiene en contra varios factores como son: desconocimiento de la existencia del virus del papiloma humano (VPH), principal factor de riesgo, la vía de transmisión y su relación con varias neoplasias; es un problema de salud

pública asociado a un alto componente comportamental, de manera que resulta pertinente abordarlo desde la perspectiva de la psicología de la salud, ya que una proporción importante de la morbilidad y de sus causas, se pueden atribuir al comportamiento de los individuos. Las conductas saludables o de riesgo son susceptibles de modificación sobre todo en la adolescencia, momento en el que está por iniciarse el período crítico en la formación de las actitudes y consolidación de valores.¹⁵⁻¹⁸.

Es imprescindible que trabajadores de salud conozcan los factores de riesgo en relación con la enfermedad, para llevar a cabo conductas preventivas que minimicen la situación actual, minimizando la vulnerabilidad. Para modificar sustancialmente la incidencia, prevalencia y la mortalidad de esta enfermedad, es preciso actuar sobre la carcinogénesis y eliminar los factores de riesgo¹⁹⁻²¹.

Es importante que la población desarrolle conocimientos de sus causas e historia natural, ello puede dar lugar a medidas preventivas y ayudar también a la elección de las intervenciones sanitarias con las mayores probabilidades de controlar el problema en particular, y a evaluar su impacto en la comunidad²¹.

Esta investigación permitirá determinar las características de la neoplasia cervical y los factores de riesgo en mujeres con citología positiva en el municipio de Venezuela en Ciego de Ávila, lo que permitirá implementar programas de intervención eficaces en la prevención de factores de riesgo de la neoplasia cervical y permitirá el uso correcto y eficaz en la profilaxis de este problema de salud.

Problema de investigación: Se desconocen los posibles factores de riesgo que inciden en la aparición del cáncer cérvico uterino en mujeres pertenecientes a la comunidad de Carolina en el área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila.

OBJETIVOS

Objetivo General: Determinar la asociación existente entre factores de riesgo identificados y el cáncer cérvico uterino en mujeres pertenecientes a la comunidad de Carolina en el área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

- 1- Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas de interés.
- 2- Evaluar la posible asociación entre factores de riesgo identificados y la aparición del cáncer cérvico uterino en la población de estudio.
- 3- Cuantificar la intensidad del riesgo por exposición al cáncer cérvico uterino.

MARCO TEÓRICO

En 1961, en el primer congreso internacional sobre citología exfoliativa celebrado en Viena, un grupo de expertos propuso el empleo de los términos displasia y carcinoma in situ, que pronto desplazaron a los demás. El cáncer del cervix tiene una historia natural que inicia con la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, pasa por las de alto grado, posteriormente llega al cáncer micro invasor y al invasor propiamente dicho y por último la muerte ^{22,23}.

El Cáncer Cervicouterino (CCU) es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, éstas se pueden suceder en etapas de displasia severa, y pueden evolucionar a cáncer in situ (circunscrito a la superficie epitelial) y/o cáncer invasor la lesión traspasa la membrana basal ²³.

El CCU es una enfermedad de lenta progresión que se desarrolla como consecuencia de una infección persistente por alguno de los tipos del virus del papiloma humano (VPH) identificados como de alto riesgo y vinculados con el CCU; éstos ocasionan de forma gradual lesiones epiteliales de bajo o alto grados en la región cervical (displasias) y, en ausencia de tratamiento, evolucionan hacia el CCU. Dicha transformación tiene lugar en un periodo de 20 a 30 años a partir de la infección ²³.

El cáncer de cuello uterino es tan frecuente que, sin tener en cuenta el cáncer de piel no melanoma, ocupa el segundo lugar entre todas las neoplasias malignas que afectan a la población femenina en la mayor parte del mundo, principalmente en los países en vías de desarrollo, y representa la principal causa de muerte por cáncer en estas mujeres ²³.

Los programas de detección oportuna de América Latina y el Caribe (a excepción de Cuba) han tenido un éxito limitado al mantener las tasas de incidencia y mortalidad más altas del mundo, sólo superadas por las de África Oriental y Malasia. Se han registrado avances significativos en la investigación biomédica y epidemiológica sobre la forma de transmisión del virus y su relación con el desarrollo del cáncer cérvico uterino, y se ha logrado una vacuna contra cuatro serotipos del virus. Pero es necesario indagar la dimensión sociocultural

de estos problemas y su inclusión en la formulación de la política y promoción de la salud, la calidad de la atención y el fomento de la adherencia de las pacientes a los procesos de cuidado ²⁴⁻²⁷.

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo, misma que puede ser asintomática por largos periodos de tiempo. Los reportes epidemiológicos señalan que el VPH se presenta en 99.7% de los casos positivos de cáncer cérvico uterino (CCU), y en estudios nacionales se ha reportado que la presencia de VPH de alto riesgo aumenta 78 veces la probabilidad de presentar CCU. El riesgo y la sintomatología del VPH son distintos entre hombres, en los que generalmente es asintomático, y mujeres, quienes llegan a desarrollar inflamaciones del tracto reproductivo. De más de 100 tipos de virus que existen, 15 serotipos se consideran de alto riesgo, y dos de éstos (16 y 18) originan 70% de los casos de CCU, además es la segunda causa de muerte en mujeres mayores de 25 años en México ^{20,24-31}.

Gracias a la introducción de las pruebas de detección, principalmente con frotis de Papanicolaou o citología cervicovaginal, la incidencia, y especialmente la mortalidad, tienden a disminuir. En los países escandinavos la mortalidad por cáncer de cuello uterino después de la introducción de estos programas se ha reducido en más del 50%. También se encuentran informes de algunos países donde no se registran tan buenos resultados de los programas de tamizaje, dado básicamente por la mala calidad de los mismos ^{28,29}.

Se calcula que la realización de la citología cervicovaginal reduce las posibilidades que la mujer fallezca de cáncer de cuello uterino desde un 4/1.000 aproximadamente a un 5/10.000, una diferencia de casi un 90% ³⁰.

Se sabe que la mayor frecuencia de esta se presenta en mujeres que acuden a clínicas de infecciones de transmisión sexual (13-26%). Existen diferencias raciales aún no explicadas, con mayores tasas de lesión intraepitelial en mujeres afroamericanas y de ascendencia negra que en las de raza blanca; también se observa mayor incidencia de esta lesión en poblaciones menores de 50 años, posiblemente porque en las mayores de esa edad ya lo que se diagnostica es la lesión invasora ³⁰⁻³².

Sobra decir que la tasa de supervivencia con tratamiento adecuado será mejor entre más tempranamente se haga el diagnóstico de la enfermedad. Para aquellos casos en etapas tempranas, la supervivencia a cinco años es del 90%, mientras que en etapas avanzadas es de tan solo el 13% ³⁰⁻³².

Estudios epidemiológicos han demostrado que la mayor parte de los tipos de cáncer en los humanos se origina en forma secundaria al impacto de diversos factores y muy particularmente el cáncer cervical. En los últimos años y con mayor frecuencia este cáncer se comporta como una enfermedad de transmisión sexual, teniendo como factores etiopatogénicos y predisponentes: la edad precoz en el comienzo de relaciones sexuales, paridad elevada, infecciones vaginales (virus de papiloma humano y el herpes virus tipo 2), y la producción de radicales libres, entre otros, todos ellos considerados cofactores en la génesis del cáncer cervical ³¹.

Síntomas.

La mayor parte del tiempo, el cáncer cervical inicial es asintomático. Los síntomas que se pueden presentar abarcan ³²:

- Sangrado vaginal anormal entre periodos, después de la relación sexual o después de la menopausia.
- Flujo vaginal que no cesa, que puede ser pálido, acuoso, rosado, marrón, con sangre o de olor fétido.
- Periodos menstruales que se vuelven más abundantes y que duran más de lo normal.

El cáncer cervical puede diseminarse a la vejiga, los intestinos, los pulmones y el hígado. Con frecuencia, no hay problemas hasta que el cáncer esté avanzado y se haya propagado. Los síntomas del cáncer cervical avanzado pueden ser ^{32,33}:

- Dolor de espalda
- Fracturas o dolor en los huesos
- Fatiga
- Fuga o filtración de orina o heces por la vagina

- Dolor en las piernas
- Inapetencia
- Dolor pélvico
- Hinchazón en una sola pierna
- Pérdida de peso

Etiología.

El cáncer de cuello uterino se inicia como una lesión displásica o intraepitelial cervical, afectando principalmente la unión de los epitelios escamoso y columnar correspondientes al epitelio del exocérnix y endocérnix, respectivamente. En un porcentaje de casos esta lesión intraepitelial evoluciona en forma paulatina a carcinoma in situ, con la posibilidad posterior de romper la membrana basal y así invadir el estroma adyacente y convertirse en un carcinoma microinvasor (nivel de invasión menor de 5 mm) con menor probabilidad de comprometer vasos linfáticos. En esta evolución este tipo de tumor puede continuar su infiltración, denominándose carcinoma francamente invasivo^{34,35}.

La historia natural de la lesión intraepitelial precoz es muy importante por su relación con el tratamiento. La revisión de la literatura de los últimos cuarenta años sugiere una mayor probabilidad de persistir o progresar entre las lesiones con mayor severidad (neoplasia intracervical – NIC III) que las de menor grado de displasia (NIC I). Se ha encontrado que la NIC III puede regresar espontáneamente, pero parece que en más del 15% de los casos progresa a cáncer, mientras que la NIC I a cáncer sólo el 1% de los casos; esta proporción es similar en la NIC II. Es evidente que no todas las pacientes con células cervicales anormales desarrollan cáncer, dado que también existe la posibilidad de que la anormalidad intraepitelial pueda regresar^{34,35}.

La evidencia que soporta las conclusiones respecto a la progresión de la enfermedad son los siguientes. De las pacientes con lesión intraepitelial (I a III), el 14% desarrollará un carcinoma in situ y un 1,4% carcinoma invasor; sin embargo, el comportamiento en general de la lesión intraepitelial grado I es diferente: el 70% de las lesiones presentarán regresión espontánea, un 20%

persistirá como lesión intraepitelial I y el 10% restante progresará a una lesión intraepitelial de alto grado ^{34,35}.

Por otro lado, en las mujeres que presentan lesión intraepitelial III, el riesgo de evolucionar a cáncer invasor cuando no reciben manejo está alrededor del 15%, mientras que en las pacientes con cáncer in situ, el riesgo de desarrollar carcinoma invasor, si no se hace ninguna clase de tratamiento, es del 36% ^{34,35}.

Hasta el presente se sabe que ninguna lesión intraepitelial progresará a carcinoma invasor en un período menor de 18 meses. Si la paciente presenta una neoplasia invasora antes de los 18 meses de habersele diagnosticado una lesión premaligna, probablemente lo que tenía en realidad era un carcinoma microinvasor o invasor que no se logró detectar a tiempo (carcinoma oculto o estadio clínico I - B oculto, es decir, una lesión que tiene menos de 5 mm de infiltración en el estroma pero invade vasos linfáticos). La edad promedio de las mujeres con cáncer in situ es 10 a 15 años inferior a la media de las pacientes con carcinoma invasor ^{34,35}.

Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino.

La evidencia epidemiológica sugiere, desde hace varios años, que el cáncer cervical se comporta como una enfermedad de transmisión sexual por lo que sus factores de riesgo tienden a ser similares a los de este grupo de enfermedades, es decir, el inicio de relaciones a edad temprana, promiscuidad, bajo nivel socioeconómico, paridad, edad del primer parto, inmunosupresión, uso de anticonceptivos orales (ACO), déficit nutricional, tabaquismo y antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) provocadas por virus del herpes simple tipo 2, Chlamydia trachomatis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del papiloma humano (VPH), este último considerado un potencial cofactor en la génesis del cáncer cervical ^{34,35}.

El cáncer de cuello uterino y las lesiones premalignas se comportan como una enfermedad de transmisión sexual, asociada especialmente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), aunque existe cierta susceptibilidad genética entre las mujeres con presencia simultánea de HLA-B*07 y HLAB*0302, pero con disminución del riesgo entre quienes tienen HL A-DRB1*1301 ^{34,35}.

Infección por VPH: El VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. En la actualidad es considerado como virtualmente necesario, pero no suficiente como agente causal. El virus produce una infección selectiva del epitelio de la piel y de la mucosa genital. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas ^{35,36}.

Hasta hace algunos años había muy pocos estudios de prevalencia y, menos aún, de la incidencia de esta infección en poblaciones definidas. La infección con VPH se asociaba principalmente con verrugas vulgares y plantares, de frecuente aparición en adultos jóvenes y niños. En adultos se observaba en lesiones anogenitales por el condiloma acuminado, una de las infecciones más comunes de transmisión sexual ^{35,36}.

La infección por VPH en el cuello uterino puede producir anormalidades en las células escamosas que son detectadas más frecuentemente por la prueba de tamizaje de Papanicolaou, como coilocitos, aunque pueden recuperarse por técnicas de biología molecular en biopsias, muestras de citología, cepillado vulvar y hasta orina ^{35,36}.

La mayoría de las infecciones genitales por VPH son transmitidas por contacto sexual directo sin que haya evidencia de lesiones. El hombre cursa como portador asintomático ^{35,36}.

A mediados de los años setenta, Zur Hausen sugirió el papel del VPH como candidato probable en la génesis de las neoplasias del sistema genital. En la última década se ha publicado una serie de artículos que mencionan la presencia de VPH intranuclear en aquellas células del cuello uterino con lesión intraepitelial y cáncer. Más del 95% de los casos de cáncer de cuello uterino contienen DNA de uno o más de los serotipos de alto riesgo o VPH oncogénico, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, frente al 5-10% de los especímenes de mujeres control ^{31,32,35,36}.

El ADN del VPH también está presente en las lesiones intraepiteliales; si estas contienen el ADN de oncogenes de alto riesgo son más propensas a progresar a las lesiones avanzadas. Ho y cols. consideran que las mujeres con tipos de

alto riesgo tienen hasta 37 veces más de posibilidades de presentar una citología anormal ^{31,32,35,36}.

Se considera que en promedio deben transcurrir catorce años para que una neoinfección conduzca a la manifestación neoplásica más primaria, sin que se haya podido demostrar sin lugar a dudas si lo crítico es el tamaño de la carga viral o la persistencia de la infección ³⁵.

Características de la conducta sexual: Número de compañeros sexuales. Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH ³⁵⁻³⁷.

Por ejemplo, las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanentes u ocasionales ³⁵⁻³⁷.

Edad del primer coito: El inicio temprano de las relaciones implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años ³⁵⁻³⁷.

Características del compañero sexual: Cada vez hay más datos que sugieren que una mujer puede correr mayor riesgo debido a las características de su compañero sexual, aunque no satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros; de hecho, la historia sexual de su compañero podría ser tan importante como la propia ³⁵⁻³⁷.

Además de lo anterior, una mujer tiene alto riesgo de lesión intraepitelial si sus compañeros sexuales tienen antecedentes de cáncer de pene, y este estuvo casado con una mujer que presentó neoplasia cervical, visita frecuentemente a prostitutas y nunca utiliza condón ³⁵⁻³⁷.

Enfermedades de transmisión sexual: Se ha demostrado la asociación de cáncer de cuello uterino con enfermedades de transmisión sexual tipo sífilis o

blenorragia, así como historia de infección a repetición del aparato genital; sin embargo, no se ha demostrado relación con antecedentes de infección por *Chlamydia trachomatis* o herpes simplex ³⁵⁻³⁷.

En un estudio realizado en tres países se encontró asociación entre infección por VPH y *C. trachomatis* en Colombia y España, pero no en Brasil, mientras que otros estudios han asociado la infección del serotipo G de esta bacteria con el virus. Adicionalmente, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) facilita el desarrollo de la neoplasia, con un aumento del riesgo de cáncer entre las infectadas por el VIH de hasta 3,2 veces el riesgo de las mujeres sin VIH ^{30,31,35-37}.

Condición Socioeconómica Y Cultural: Existen datos controversiales respecto a la asociación entre CCU y condición económica, social o educativa. Se acepta que las mujeres de más bajo nivel social, cultural y educativo, así como las inmigrantes extranjeras tienen mayor incidencia de CCU, pero existen estudios que muestran a las universitarias como las que más lo padecen. Existe la interrogante si esta condición está relacionada con una mayor exposición al VPH o la dificultad para acceder a los servicios de detección oportuna. Benia y Tellecha, en Uruguay, informaron que más del 60% de las mujeres de 20 a 30 años no acuden a los servicios de tamizaje más por temor y trabas administrativas que a tener que vivir en condiciones que las expone más al virus ³⁷⁻⁴⁰.

En diversos estudios se ha demostrado que en Estados Unidos las mujeres de ascendencia hispánica o africana tienen más riesgo de adquirir VPH y padecer lesiones pre malignas y malignas del cuello uterino; sin embargo, este aspecto de raza es más un marcador de riesgo que un evento causal por sí mismo, en la medida que las poblaciones con este antecedente son más pobres y tienen conductas de mayor riesgo que sus contrapartes caucásicas ⁴¹.

Inmunosupresión: La respuesta inmunitaria está considerada como un potente mecanismo de resistencia al desarrollo de tumores, desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de los mismos ^{39,41}.

La infección viral es común en pacientes con supresión/defecto en el SI demostrado por linfopenia, con la relación linfocitos B/ linfocitos T, migración

espontánea y quimiotaxis de neutrófilos disminuida. Un ejemplo evidente ha sido demostrado en pacientes infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) las cuales muestran un incremento en la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de la respuesta inmunitaria contra la progresión de la enfermedad. Además, el comportamiento de los mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria en pacientes con lesiones del cuello uterino, varían según el estadio y el tipo de VPH que infecta ^{30,31,35-37}.

Déficit Nutricional: El estado nutricional puede influir en la progresión de la infección por VPH. El patrón de metilación del ADN VPH in Vitro se ha asociado con la actividad transcripcional viral pues la RNA polimerasa, enzima encargada de la transcripción, se une con menos afinidad al ADN metilado ^{40,41}.

Se conoce que los genes metilados ("impriming" genómico) son inactivos, mientras que los metilados o hipometilados pueden ser transcritos para generar un producto proteico. La pérdida del "impriming" en los fenómenos de carcinogénesis podrían vincularse con factores fisiológicos, ambientales y dietéticos, que poseen la capacidad de metilar al ADN, así el folato, la vitamina B6, la vitamina B y la metionina pueden tener su mecanismo de acción en la prevención del cáncer de cuello uterino a través de su papel en la metilación ⁴²⁻⁴⁴.

Se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión de los niveles de folato lo cual se ha relacionado con el aumento de riesgo de aparición de la enfermedad en multíparas. La ingestión de comidas ricas en vitamina A y, particularmente, en retinol se asoció con la reducción del riesgo de padecer traumas de desgarro del epitelio que pueden producirse durante el parto, y por sus propiedades antioxidantes está asociado con la afección en análisis. Algunos estudios científicos consideran que una dieta baja en antioxidantes, ácido fólico y vitamina C favorece la persistencia de la infección por VPH y la evolución de las lesiones de NIC I a NIC II, III y cáncer cervicouterino pero no son concluyentes ^{30,31,35-37,39}.

Factores relacionados con la reproducción.

Paridad: Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces ³⁷.

A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH; sin embargo, al revisar la extensa literatura al respecto podemos concluir que estos estudios en su mayoría son bastante contradictorios ³⁹.

Edad del primer parto: Bosch demostró cómo la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino ^{37,40}.

Partos vaginales: Las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que sólo tuvieron partos por cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello en el momento del parto. Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto por lo que es un punto bastante controvertido ^{36,37}.

Tabaquismo: Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. En promedio se considera que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial. Además, es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman ⁴⁰⁻⁴³.

Anticonceptivos orales: Aunque controvertido, se cree que su uso prolongado se asocia con mayor riesgo de lesión intraepitelial. Sin embargo, es mucho mayor la probabilidad de un embarazo indeseado cuando éstos se dejan de tomar, que el riesgo de aparición potencial de la neoplasia cervical ⁴¹⁻⁴³.

En un estudio multicéntrico realizado por la IARC, encontró que el uso de anticonceptivos orales por menos de cinco años no se relacionaba con la presencia de cáncer de cuello uterino. El riesgo aumentó para las paciente que los usaban entre cinco y diez o más años (OR = 0,77; IC 95% 0,46 a 1,29) ⁴¹⁻⁴³.

El tamizaje para detección temprana.

En décadas recientes se han desarrollado nuevas intervenciones para fortalecer la prevención contra el CCU. Entre ellas figura el desarrollo de la vacuna en contra de los dos tipos más frecuentes del VPH de alto riesgo y la detección de infecciones por el VPH mediante la captura de híbridos (CH). Puesto que la vacuna sólo confiere inmunidad para los tipos de VPH precursores de 70% de los casos de CCU; resulta necesario continuar con el tamizaje para la identificación de los casos sin protección inmunológica por vacunación ⁴⁰⁻⁴³.

Entre los hallazgos notificados en las publicaciones destacan los siguientes: La efectividad de la vacuna es mayor cuando se aplica a mujeres que no han iniciado vida sexual, por lo que la mayor parte de los trabajos publicados emplea un análisis de cohorte mediante modelos matemáticos en poblaciones de niñas con edades de 10 a 13 años ⁴⁰⁻⁴³.

Los ensayos clínicos indican que la vacuna no ofrece ningún beneficio significativo en mujeres ya infectadas con alguno de los tipos de VPH incluidos en el biológico. Sólo existe evidencia de ensayos clínicos que avala la efectividad de la vacuna por cinco años; empero, aún suscita cierta incertidumbre la aplicación de dosis de refuerzo para mantener un porcentaje alto de respuesta inmunitaria durante los 20 a 30 años requeridos para evitar el desarrollo del CCU ⁴⁰⁻⁴³.

La prueba de Papanicolaou o citología cervicovaginal a nivel mundial sigue siendo la prueba más utilizada y apropiada para el tamizaje de lesiones premalignas de cuello uterino, con impacto importante sobre los resultados en la disminución de la incidencia y en las tasas de mortalidad ^{40,41}.

Esta técnica, desarrollada en los años treinta, ha sido objeto de evaluación por diferentes estudios con distintas aproximaciones metodológicas; tiene gran variabilidad en los resultados de sensibilidad. Cuando se realiza la comparación entre la histología y la citología se ha encontrado correlación hasta de un 75,8% de los casos. Existe cierto grado de acuerdo en atribuir una tercera parte de los resultados falsos negativos a errores de lectura e interpretación de las muestras de laboratorio; las dos terceras partes restantes

se deben a fallos en la toma de la muestra, pues no se logran tomar células anormales existentes, en particular aquellas que indican microinvasión. La habilidad y entrenamiento adecuado del personal que toma la muestra influye en la calidad del frotis ⁴⁴⁻⁴⁶.

En la práctica clínica hay gran preocupación por la variabilidad existente en la terminología utilizada para informar el resultado de la citología, originado en las numerosas veces que se ha cambiado la clasificación original propuesta por Papanicolaou. En un intento por unificar y aclarar esta variabilidad de la terminología, en 1988 se desarrolló el Sistema de Bethesda, el cual ha tenido dos revisiones posteriores con el fin de mejorar el informe ^{45,46}.

La citología cervicovaginal consiste en extender una muestra de las células epiteliales que recubren tanto el área endocervical como la exocervical; a veces se hace extendido de los fondos de saco vaginal. Estas células quedan fijadas en una lámina portaobjeto para ser sometidas a un proceso de tinción, el cual permite visualizarlas con el microscopio. La lectura de esta muestra debe realizarla un patólogo o citólogo entrenado con la supervisión del patólogo, quien identificará los cambios celulares asociados con lesión intraepitelial o cáncer ^{45,46}.

El riesgo de presentar un cáncer del cuello uterino luego de una citología adecuada pero negativa sólo se presenta después de cinco años; este lapso es más largo en las mujeres de mayor edad, oscilando entre 10 y 66 casos nuevos al año por cada 100.000 personas. Existe un alto grado de incertidumbre en el diagnóstico que se puede hacer por citología, dada la baja reproducibilidad, en especial de las lesiones menos severas ^{28,29}.

En general, se concluye que los objetivos del examen con colposcopio del cuello uterino son establecer el grado de la lesión (bajo o alto grado), determinar la extensión de la lesión, ayudar a descartar la presencia de un carcinoma invasor y a dirigir la toma de la biopsia en caso de ser necesaria. La colposcopia debe reportarse como satisfactoria cuando es posible visualizar la zona de transformación en su totalidad y se puede delimitar toda la lesión, o como no satisfactoria, si fuese lo contrario o hubiese un proceso inflamatorio severo ^{29,30,32}.

Todo lo anterior no tiene sentido si el personal de salud no conoce en detalle la práctica de citología, interpretación de los resultados y el tratamiento más adecuado. En general los conocimientos sobre el cáncer cervicouterino son aun pobres e inconsistentes, con una variabilidad de conceptos, conocimientos, opiniones y prácticas que hacen difícil desarrollar un programa de control de cáncer de cuello uterino eficiente.

Hipótesis: El diagnóstico correcto del cáncer cérvico uterino y la observación en función del tiempo de la presencia y la evaluación de los agentes causales de la misma, pudiese identificar los factores de riesgo de esta entidad en mujeres pertenecientes a la comunidad de Carolina en el área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio factores de riesgo, analítico retrospectivo de casos y controles con el objetivo de establecer la asociación existente entre los factores de riesgo y el cáncer cérvico uterino en mujeres pertenecientes a la comunidad de Carolina en el área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila, de mayo 2018 a enero 2019.

Universo.

El universo de estudio estuvo constituido por 24 mujeres entre 25 a 59 años de edad diagnóstico previo de cáncer cérvico uterino a través de la prueba citológica y que se atendieron en la consulta de patología de cuello del Hospital Provincial de Ciego de Ávila, durante el periodo en que se enmarcó el estudio. Se trabajó con la totalidad del universo por cumplir con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de citología orgánica alterada (NIC I, NIC II, NICIII, CIS, Cáncer Cervical Invasor) que firmen el consentimiento informado (ver anexo I).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que al momento del estudio hubiesen fallecido.
2. Pacientes con historias clínicas incompletas

Conceptualización, criterios diagnósticos:

Diagnóstico de cáncer cervicouterino y/o citología alterada: Se consideró toda paciente con diagnóstico comprobado de la patología desde sus estadios iniciales a través del examen clínico, citológico o histológico.

Citología positiva o alterada: toda paciente que al estudio citológico se encontró un resultado de: Infección por Virus del HPV, Displasia leve (NIC I), Displasia moderada (NIC II), Displasia severa (NIC III), Carcinoma in Situ (NIC IV), Carcinoma invasor, Carcinoma de células escamosas, Adenocarcinomas, Otros tipos de células, Células neoplásicas de otro origen.

Métodos de obtención de información

Los datos para el estudio se tomaron de las historias clínicas individuales y familiares de las pacientes a estudiar y las tarjetas de citología, además de consultar el registro del Departamento de Estadísticas del policlínico de Venezuela conformándose así la recogida de datos en correspondencia con los objetivos de la investigación. Los datos fueron recogidos sólo por el autor de la investigación para evitar algún tipo de sesgo en la recolección de la información. Se construyó una planilla de recolección de datos para facilitar la recogida de datos de interés para el estudio (ver anexo II).

Este esquema analítico se inicia a partir de un grupo, denominado “casos”, constituido por un grupo de sujetos (u otras entidades) caracterizados por presentar el desenlace, enfermedad o variable dependiente que se desea estudiar. Se entiende que el carácter probatorio de esta condición debe ser de la máxima rigurosidad, utilizándose para tales efectos, diferentes métodos diagnósticos, que pueden ir desde mediciones de cierta simplicidad (peso, talla, presión arterial), hasta sofisticados exámenes o pruebas diagnósticas.

El sujeto “caso” puede ser un individuo portador de una enfermedad o incluso una persona que haya fallecido por tal condición. Entre estos sujetos “casos” el investigador explora el antecedente de presencia (o exposición) en el pasado a una o más variables relacionadas con la variable dependiente en estudio.

Este diseño busca determinar la frecuencia de exposición a la(s) variable(s) independientes(s) entre individuos afectados, la que se compara con similar frecuencia entre un grupo de individuos libres de la presencia de enfermedad, grupo que se denominan “controles”.

Las participantes escogidas para el estudio fueron denominados “casos”, estas fueron pareadas con los sujetos “control” uno por cada caso (relación 1:1), pareados por las variables edad y lugar de residencia.

Selección de los casos: Mujeres con el diagnóstico de cáncer cervicouterino en cualquiera de sus formas que pertenecieron al área de salud de estudio.

Selección de los controles: Mujeres que no tuvieron diagnóstico de cáncer cervicouterino en cualquiera de sus formas pertenecientes a la misma área de salud.

Métodos del nivel empírico:

Se realizó la revisión de documentos oficiales (historias clínicas individuales y tarjetas de citología orgánica de las pacientes objeto de estudio), lo que constituyó la fuente de obtención de datos.

Para facilitar su comprensión los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos diseñados al efecto, donde se resumió la información con el fin de abordar cada objetivo propuesto comparándolos con los de otros autores; se realizó posteriormente un análisis del fenómeno estudiado; que permitió, a través del proceso de síntesis y generalización, arribar a conclusiones.

Operacionalización de las variables.

Variables	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	Valores absolutos y de dispersión	Se consideró en años cumplidos en el momento del diagnóstico, considerándose factor de riesgo la edad de 25 a 59 años.	Media y desviación estándar
Interrupción del embarazo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según referencia en la historia clínica.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Antecedentes de displasia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según antecedentes patológicos personales.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Inicio de las relaciones sexuales tempranamente.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Se consideró toda paciente iniciada en la sexualidad antes de los 18 años.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia.
Promiscuidad	Cualitativa nominal dicotómica.	Sí No	Se evaluó teniendo en cuenta el grado de responsabilidad con respecto a las relaciones sexuales en el momento del diagnóstico, evaluándose los	Número y porcentaje según grupos de pertenencia

			siguientes criterios: Promiscua: toda mujer con una sexualidad libertina e inmadura con sexo ocasional o casual con más de dos en el periodo de un mes sin ningún tipo de responsabilidad psicológica o compromiso de ninguna índole.	
Multiparidad	Cuantitativa discreta	Sí No	Según el parto de 2 o mas hijos antes del diagnóstico del cáncer Cervicouterino.	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Infección de transmisión sexual previa	Cualitativa nominal dicotómica.	Sí No	Se considerará la presencia de antecedentes de haber padecido alguna ITS antes del diagnóstico del cáncer cervicouterino.	Número y por ciento según grupos de pertenencia

Plan de análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel para sintetizar toda la información y fue resumida en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis de las variables demográficas se utilizó estadística descriptiva de mediana y desviación estándar

Para describir la relación entre la presencia de factores de riesgo y el cáncer cérvico uterino se realizó una tabla de contingencia de todos los factores de riesgo que incidieron o no en la aparición de la patología estudiada. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Statistic, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación de $p \leq 0,05$, para esto se utilizó la prueba T de student para la comparación de medias en variables cuantitativas con normalidad de los datos para la comparación entre dos medias independientes, además la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas y se realizará cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo.

Aspectos Éticos

Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta los principios éticos que rigen las investigaciones biomédicas (Declaración de Helsinki) y que se aplican en Cuba (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia). El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité Ético del policlínico de Venezuela en Ciego de Ávila.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Participantes según cáncer cérvico-uterino y edad. Venezuela. 2019.

	Grupo de estudio	N	%	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	p*
Edad	Casos	24	50,0	35,6	6,5	26	49	0,104
	Controles	24	50,0	32,9	4,7	27	42	
	Total	48	100,0	34,3	5,8	26	49	

*Prueba T para la igualdad de medias

Fuente: historia clínica.

La tabla 1 muestra la distribución de pacientes según la presencia del cáncer cérvico uterino o no y las medidas de tendencia central y de dispersión de las edades.

Se pudo apreciar que la media general de la serie fue de 34,3 años, con una desviación de datos respecto a dicha media de 5,8 años y valores extremos mínimo de 26 años y máximo de 49 años. Los casos presentaron una media de edades superior (35,6 años) al grupo de controles (32,9 años) sin diferencias significativas entre dichos promedios.

La historia natural de la neoplasia intracervical es larga en términos temporales y se ha identificado que es el resultado de la progresión de anomalías epiteliales iniciales llamadas displasias o neoplasias intraepiteliales (NIC). Estas displasias suelen diagnosticarse en mujeres jóvenes entre los 20 y 30 años de edad e incluso ya en el estado carcinoma in situ en un margen de edad similar entre los 25 y 35 años, y en la fase final de carcinoma invasivo más tardíamente pacientes mayores de 40 años. Las neoplasias malignas del cuello uterino en estadios tempranos son claramente identificables por la confirmación histoanatomopatológica, sin embargo, las cifras de incidencia de esta enfermedad continúan alarmando ^{47,48}.

Aquilar- Perez y col ⁴⁹, reporta además en su estudio que las sujetos enfermas presentaban una edad promedio de (media=18,8; DE=3,2), sin relevancia estadísticas entre estas y las sujetos sanas.

Tabla 2. Participantes según cáncer cérvico-uterino y promiscuidad.

Promiscuidad	Cáncer cérvico-uterino				Total		*p	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	12	50,0	4	16,7	16	33,3	0,032	OR: 5,0
No	12	50,0	20	83,3	32	66,7		I.C. _{Inf.} : 1,3
Total	24	100,0	24	100,0	48	100,0		I.C. _{Sup.} : 19,1

*Chi-cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates)

La tabla 2, muestra la distribución de mujeres según el grupo de estudio de pertenencia e identificación de promiscuidad sexual o no.

Se pudo observar que 32 féminas (66,7%) del total, referían no identificarse en dicho antecedente, con minoría de los datos para los casos en referencia a los controles en los que se presentaron 12 (50,0%) y 20 (83,3%) respectivamente.

Del total de 16 participantes que por el contrario referían haber estado expuestas a dicho antecedente (33,3%), 12 (50,0%), eran del grupo de enfermas y solo 4 pertenecían el grupo control del que representaron el 16,7%.

La variable, promiscuidad en el último año, se vio asociada estadísticamente a la aparición de la enfermedad según el resultado de la prueba estadística utilizada con un riesgo 5 veces mayor de enfermar entre las expuestas a conducta sexual promiscua en comparación con las no expuestas.

Aquilar- Perez ⁴⁹, reporta en su estudio no se estableció relación entre este factor y la presencia de malignidad.

Estudios epidemiológicos muestran las mayores tasas de infección por PVH entre las mujeres comprendidas en el grupo de 15-24 años aproximadamente en la etapa que se reporta el cambio de pareja frecuente, el pico mayor de NIC III se encuentra alrededor de los 30 años, con un período de duración de la progresión de 7 a 10 años, aunque pueden haber progresiones más rápidas y el paso de pre-malignas a cáncer puede durar alrededor de 10 años, para lo cual es necesario la integración viral. Es conocido que las infecciones de transmisión sexual en especial el PVH (virus de papiloma humano) es el

principal agente etiológico de la neoplasia intracervical y su lesión precursora NIC III. Sin embargo, la infección por estos virus no parece ser suficiente para causar cáncer de cérvix, mientras que la presencia de otros factores tanto exógenos como endógenos pueden incrementar en asociación con el virus el riesgo de desarrollar esta enfermedad ^{50,51}.

Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH ⁵². Por ejemplo, las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanentes u ocasionales.

Tabla 3. Participantes según cáncer cérvico-uterino e interrupción de embarazo previo.

Interrupción de embarazo previo	Cáncer cérvico-uterino				Total		*p
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Sí	3	12,5	5	20,8	8	16,7	0,698
No	21	87,5	19	79,2	40	83,3	
Total	24	100,0	24	100,0	48	100,0	

*Chi-cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates)

La tabla 3, muestra la distribución de personas según el diagnóstico o no de cáncer de cérvix y antecedentes de abortos y/o regulaciones menstruales.

Se pudo observar que 40 participantes del total no presentaban el antecedente de abortos y/o regulaciones menstruales previo para un 83,3% del total, con predominio en el grupo de casos en el que se observaron 21 féminas para un 87,5% de este grupo y 19 participantes del grupo control para un 79,2% para este último.

Por otro lado 8 participantes (16,7%) referían presentar el antecedente de abortos y/o regulaciones menstruales, con cifras similares entre los grupos de estudio con 3 (12,5%) y 5 (20,8%) para casos y controles respectivamente.

La prueba Chi-cuadrado de Pearson, no demostró la asociación entre la variable de antecedente de abortos y/o regulaciones menstruales y la aparición de cáncer de cervix, con un valor de p superior a 0,05.

Bosch demostró cómo la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino. Las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que sólo tuvieron partos por cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello en el momento del parto. Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto por lo que es un punto bastante controvertido ⁵³.

Tabla 4. Participantes según cáncer cérvico-uterino y antecedentes de displasia.

Antecedentes de displasia	Cáncer cérvico-uterino				Total		*p	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	19	79,2	4	16,7	23	47,9	0,000	OR: 19,0
No	5	20,8	20	83,3	25	52,1		I.C.Inf: 4,4
Total	24	100,0	24	100,0	48	100,0		I.C.Sup: 81,6

*Chi-cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates)

La tabla 4, muestra la distribución de personas según el grupo de estudio asignado al comienzo de la investigación y la antecedentes de displasia.

En el estudio se encontraron un total de 23 féminas con presencia de NIC I o II, que representaron el 47,9% del total, con mayoría de su distribución en el grupo de casos (19), con respecto a los controles (4), representando el 79,2% de los casos y el 16,7% de los controles.

La no presencia de dicho antecedente en los grupos de estudio se observó en 25 del total y representaron el 52,1%, con mayoría esta vez en el grupo de controles (20), del que representaron el 83,3%, mientras que en los casos aparecían solo 5 para un 20,8% de este grupo.

Las diferencias encontradas en las distribuciones porcentuales entre los grupos, permitió la aparición de tendencia asociativa entre las variables analizadas con un resultado significativo de la prueba estadística y un riesgo de cáncer 19 veces mayor en mujeres con antecedentes de displasia en comparación con su ausencia.

El cáncer de cuello uterino se inicia como una lesión displásica o intraepitelial cervical, en un porcentaje de casos esta lesión intraepitelial evoluciona en forma paulatina a carcinoma in situ, con la posibilidad posterior de romper la membrana basal y así invadir el estroma adyacente y convertirse en un carcinoma microinvasor (nivel de invasión menor de 5 mm) con menor

probabilidad de comprometer vasos linfáticos. En esta evolución este tipo de tumor puede continuar su infiltración, denominándose carcinoma francamente invasivo^{51,52}.

Tabla 5. Participantes según cáncer cérvico-uterino e infección de transmisión sexual.

Infección de transmisión sexual previa	Cáncer cérvico-uterino				Total		*p	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	15	62,5	7	29,2	22	45,8	0,043	OR: 4,0
No	9	37,5	17	70,8	26	54,2		I.C. _{Inf.} : 1,2
Total	24	100,0	24	100,0	48	100,0		I.C. _{Sup.} : 13,5

*Chi-cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates)

La tabla 5, muestra la distribución de pacientes según la presencia del diagnóstico o no de cáncer de cérvix y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.

Se observó que 22 personas en ambos grupos (45,8%), refirieron presentar dicho antecedente, con franca mayoría del grupo de casos con 15 pacientes (62,5%), observándose en el grupo control solo 7 (29,2%) féminas.

Por otro lado un total de 26 participantes (54,2%), referían no presentar antecedentes de ITS.

Los antecedentes de infección de transmisión sexual se encontraron correlacionados a la aparición del cáncer de cérvix con un riesgo de enfermar 4 veces mayor entre mujeres expuestas a ITS en comparación con las no expuestas.

En los últimos años y con mayor frecuencia este cáncer se comporta como una enfermedad de transmisión sexual, teniendo como factores etiopatogénicos y predisponentes: la edad precoz en el comienzo de relaciones sexuales, paridad elevada, infecciones vaginales (virus de papiloma humano y el herpes virus tipo 2, y la producción de radicales libres, entre otros, todos ellos considerados cofactores en la génesis del cáncer cervical. El cáncer de cuello uterino y las

lesiones premalignas se comportan como una enfermedad de transmisión sexual, asociada especialmente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) ²⁹.

Aquilar- Perez y col ⁴⁹, con respecto a la variable de antecedente de infección vaginal reporta en su estudio que aquellas mujeres con dicho antecedente expresaban un riesgo de dos veces de contraer malignidad que aquellas que no presentaban dicho antecedente.

Tabla 6. Participantes según cáncer cérvico-uterino y multiparidad.

Multiparidad	Cáncer cérvico-uterino				Total		*p
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Sí	1	4,2	3	12,5	4	8,3	0,601
No	23	95,8	21	87,5	44	91,7	
Total	24	100,0	24	100,0	48	100,0	

*Chi-cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates)

La tabla 6, muestra la distribución de mujeres según el diagnóstico o no de cáncer de cérvix y multiparidad.

Se pudo observar que 4 participantes del total presentaban el antecedente de multiparidad para un 8,3% del total, con ligero predominio en el grupo de controles con 3 féminas para un 12,5% de este grupo y 1 participante del grupo casos que presentaba dicho antecedente con un 4,2% para este grupo.

Por otro lado 44 participantes 91,7% referían no presentar el antecedente en cuestión.

La prueba Chi-cuadrado de Pearson, no demostró la asociación entre la variable de multiparidad y la aparición de cáncer de cervix, con un valor de p superior a 0,05.

Lucía Salazar ⁵⁴, reportan en su estudio realizado en México sobre características sociodemográficas de pacientes con cáncer de cérvix que, la multiparidad y la edad del primer embarazo está ligado estrechamente a la aparición de neoplasias intracervicales con alta significación estadística ($p < 0,05$), lo cual no coincide con el presente estudio.

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces ⁵².

Tabla 7. Participantes según cáncer cérvico-uterino e inicio precoz de relaciones sexuales.

Inicio precoz de relaciones sexuales	Cáncer cérvico-uterino				Total		*p	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	14	58,3	6	25,0	20	41,7	0,040	OR: 4,2
No	10	41,7	18	75,0	28	58,3		I.C. _{Inf} : 1,2
Total	24	100,0	24	100,0	48	100,0		I.C. _{Sup} : 14,4

*Chi-cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates)

La tabla 7, muestra la distribución de los grupos de estudio según la identificación o no de relaciones sexuales de inicio temprano.

Se observó que 20 mujeres refirieron el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, para un 41,7% del total, con predominio del grupo de casos (14 pacientes), del que representaron el 58,3%, mientras que se observaba en 6 de los controles para un 25,0%, de este último grupo.

De forma similar 28 de estas féminas del estudio reportaron inicio de relaciones sexuales en edades posteriores.

Al realizar el análisis de asociación con la prueba Chi-cuadrado de Pearson, se obtuvo un resultado significativo por lo que el inicio de relaciones sexuales a temprana edad se encontró relacionado al cáncer cérvico-uterino con un riesgo de aparición de dicho cáncer más de 4 veces mayor entre las expuestas a dicho antecedente en comparación con las no expuestas.

Las adolescentes que comienzan sus relaciones sexuales tempranamente tienen mayor riesgo de desarrollar una neoplasia debido a que en la unión escamo columnar hay proliferación activa, conllevando a la transformación celular del epitelio columnar en metaplásico y de este a escamoso. La zona escamo-columnar es altamente sensible a la acción carcinogénica ⁴⁸⁻⁵¹.

Lucía Salazar ⁴⁹, reporta que encontró que 59 (70.2 %) pacientes iniciaron su vida sexual activa en la segunda década de la vida; la edad más frecuente estuvo entre los 18 y 19 años, 42 (50%) de ellas tuvieron más de un

compañero sexual, que resultó en un promedio de dos. Encontrado relación estadística el número de parejas sexuales que se tienen en edades tempranas.

El inicio temprano de las relaciones implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años ⁵⁵⁻⁵⁷.

CONCLUSIONES

Predominaron las féminas de la cuarta década de la vida en ambos grupos de estudio. Los antecedentes de abortos y/o regulaciones menstruales y la multiparidad, encontraron una baja representación en la muestra de estudio con distribuciones homogéneas entre los grupos. La tenencia de promiscuidad en el último año, los antecedentes de displasia, y de infecciones de transmisión sexual, así como las relaciones sexuales de inicio temprano, se presentaron correlacionados a la presencia del cáncer cérvico-uterino con un aumento considerable del riesgo de enfermar entre las expuestas en relación con las no expuestas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pérez-Ponce P, López-Ledezma L, Méndez-González MG. Cáncer cérvicouterino, reporte de tres años en una unidad médica de atención ambulatoria. Aten Fam [Internet]. 2016 [citado 4 enero 2018];23(1):4-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887116300694>
2. Cordero Martínez J, García Pimentel M. Citologías alteradas y diferentes factores de riesgo para el cáncer cervicouterino. Rev de Ciencias Méd La Habana [Internet]. 2015 [citado 4 enero 2018];21(2). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/780/1222>
3. Organización Mundial de la Salud. Estilo de Vida [Internet]. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.elespectador.com/cromos/estilo-de-vida/>
4. Romero Ledezma KP, Rojas Guardia J. Frecuencia de los factores de riesgo de Cáncer Cervicouterino en mujeres de 14-65 años, Comunidad Ramadas, Provincia Tapacarí-Cochabamba gestión 2012. Rev Cien Cienc Méd [Internet]. 2013 [citado 4 Ago 2017];15(1):18-21. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181774332012000100006&lng=es
5. Melo A, Vásquez AM, Andana A. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2014 [Citado 5 de marzo 2018];31(5):542-48. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S07161018201400500005
6. Puente Perpiñán M, Haber Reyes MP, de los Reyes Losada A. Adolescentes e infección por virus del papiloma humano. Medisan [Internet]. 2014 [citado 5 enero 2018];18(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000600004
7. Hernández Carreño L, Padilla Loredó S, Quintero Soto ML. Factores de riesgo en adolescentes para contraer el virus del papiloma humano. Rev

- Digital Universitaria [Internet]. 2012 [citado 5 enero 2018];13(9). Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art96/art96.pdf>
8. Cabezas Cruz E. Lesiones malignas de útero. En: Rigol Santisteban O. Obstetricia y Ginecología. Cap.15. 3era.ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 177-89.
 9. Anuario estadístico de salud. Ministerio de salud pública. La Habana, República de Cuba 2018. Versión electrónica 1561-4433.
 10. Erice Candelario A, Román Fernández L, Ulloa Cruz V. Afecciones ginecológicas. En: Álvarez Sintés R. Medicina General Integral. Vol. IV. Cap 105. 3era ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 1407-10.
 11. González Bango MA, Blanco Pereira ME, Ramos Castro G, Martínez Leyva G, Rodríguez Acosta Y, Dr. Hernández Ugalde F. Educación sobre cáncer cervicouterino en la adolescencia. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];40(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2668/3963>
 12. Cuba. Ministerio de salud pública. Anuario estadístico de salud 2015. La Habana: MINSAP; 2015 [citado 20 oct 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
 13. Moré Vega A, Moya Toneut C, Pino Pérez FV, Gálvez Castellón AM, Espinosa Fuentes ML, Ávalos Arbolaes JL. Comportamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado en la consulta de patología de cuello. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2013 [citado 30 jul 2015]; 39(4): 354-367. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2013000400005&lng=es
 14. Franco Argote O, Valladares Vallín J, Pérez Ramos G. Neoplasia intraepitelial cervical en un área de salud. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2011 [citado 11 abr 2017]; 37(2):193-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200009&lng=es
 - 15.

16. OMS. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2ed. Washington, DC: OPS; 2016. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1
17. Páez M, Rodríguez MI, Kasamatsu E. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino en mujeres de 30 y más años de edad, de un barrio ribereño de Asunción (Bañado Sur). 2012. Rev Unid Ind Santander Salud [Internet]. 2016 [citado 23 feb 2017];48:37-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v48n1-2016004>
18. Lou Hong, Villagran G, Boland JF, et al. Genome Analysis of Latin American Cervical Cancer: Frequent Activation of the PIK3CA Pathway. Clin Cancer Res. 2015;21(23):5360-70. Citado en Pub Med; PMID: 26080840.
19. Veale HJ, Davis RS, Weaver ER. The use of social networking platforms for sexual health promotion: identifying key strategies for successful user engagement. BMC Public Health [Internet]. 2015 [citado 23 feb 2017];15(85):1-11. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/15/85>
20. Martínez Martínez Pinillo A, Díaz Ortega I, Carr Pérez A, Varona Sánchez JA, Borrego López JA, De la Torre AI. Análisis de los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer cérvicouterino en mujeres menores de 30 años. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2010 [citado 6 jun 2014]; 36(1):52-65 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X201000010008&lng=es
21. Cabezas Cruz E. Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2008 [citado 6 jun 2014]; 34 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000300004&lng=es
22. Chávez Roque M, Virelles Trujillo ME, Bermejo Bencomo W, Viñas Sifontes L. Intervención comunitaria sobre factores de riesgo del cáncer

cervicouterino. AMC. 2008 [citado 6 jun 2014]; 12(5). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/2509/925>

23. Haddad N, da Silva MB. Mortalidade por neoplasmas em mulheres em idade reprodutiva - 15 a 49 anos - no estado de São Paulo, Brasil, de 1991 a 1995. Rev Assoc Med Bras 2015;47:221-30.
24. Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;8:97-106.
25. De San José S, García AM. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: EMISA, 2015:141-146.
26. Ferlay J., Bray F, Pisani P. and Parkin D.M. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARCPress, Lyon, 2017. Disponible. <http://www-dep.iarc.fr/>
27. Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I. Cancer incidence and Mortality in Spain- Patterns and Trends. IARC Technical Report 2015; 36: 27.
28. Oliveros J, Pérez N, Montiel L, Meza N. Anuario de Mortalidad 2016. Ministerio del Poder Popular para la Salud Disponible: <http://www.msds.gov.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=146>.
29. Parkin D M, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2017; 24: 3:11-25.
30. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. 2014, Vol III. IARC Scientific Publication N° 155:002:27.
31. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2015;55:244-65.
32. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2015; 359:1085-92.

33. Capurro I, Rojo JA, Pino T, Vásquez C, Garay J, Venegas M. Programa de detección y control de cáncer de cuello uterino en ser vicio salud Araucania Sur. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015;67:114-20.
34. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cer vical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2015;79:954-62.
35. Gómez J. Costos y calidad de la prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino en una clínica y en una organización no gubernamental. *Salud pública Méx* 2015;43:279-88.
36. Nuñez, Jose, Carrero Y, Gotera, J. Callejas, D. Virus Herpes Simple tipo II y su influencia en el origen de las lesiones premalignas y malignas de cuello uterino. *Rev Obstet Ginecol Venez.*2016;vol 66(3):162-171.
37. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavir us infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2015;165:503-8.
38. Benia W, Tellecha G. Estudio de los factores de riesgo para cáncer de mama y cuello uterino en mujeres usuarias de tres policlínicas barriales de Montevideo: 1997. *Rev Med Uruguay* 2015; 16:101-16.
39. Fernández ME, Tortolero-Luna G, Gold RS. Mammography and Pap test screening among low-income foreignborn Hispanic women in the USA. *Cad Saúde Pública* 1998; 14:133-47.
40. Fernández-Tilapa G, Zamudio-López N,Cruz-Valdez A, Antonio-Vejar V, Llades-Aguíar B. RNAm de la IL-4 en lesiones premalignas y cáncer cervical asociados a la infección por VPH. *Revista FASPYN-Especial Genética*. 15-21 de Octubre. Monterrey, Nuevo León, México 2016 Edición Especial N° 2.
41. Lorant V, Boland B, Humblet P, Deliege D. Equity in prevention and health care. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:510-6.
42. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8:S849-55.

43. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsague X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int. J. Cancer*. 2016;138:2428-2438.
44. Sedjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S. Vitamin A, carotenoids and risk of persistent oncogenic human papilloma infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;11(9):876-84.
45. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Chitnarong K, Dietary risk factors for invasive and in situ cervical carcinoma in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control*. 2015;13(8):691-9.
46. Nonenmacher B, Breitnebach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Pública* 2015;36:59-100.
47. Flores Y, Shah K, Lazcano E, Hernández M, Bishai D, Ferris D, et al. Design and methods for the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in México: the Morelos HPV Study. *Salud pública Méx* 2015;44:335-44.
48. Nössal GJV. The basic components of the immune system New England. *Journal of Medicine* 1987; 316: 1320-1325.
49. Martínez M, Francisco Javier. 2014. Epidemiología del Cáncer de Cuello Uterino. Monografías. Disponible: <http://www.monografias.com/epidemiologia/cancer-de-cuellouterino.html>.
50. Aguilar-Pérez JA. et.al. Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Rev Saúde Pública* 2013;37(1):100-6.
51. Sethi S, Muller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, et al. Serologic response to the E4, E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:360-4.
52. Prokopczvk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and non-smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:868-73.
53. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine

cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39:34-8.

54. Bosch FX, Moreno V, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2014; 359:1085-92.
55. Lucía Salazar E. et. al. Influencia del uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para infección por virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical. *Ginecol Obstet Mex* 2015;73:83-89.
56. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2014;165:503-8.
57. Woodman CBJ, Collin S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal study. *Lancet.* 2014;357:1831-6.
58. Kjaer SK, Van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman ME. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as predictor of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2014;325.

ANEXOS

Anexo I

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE
POLICLÍNICO VENEZUELA
SERVICIO DE MEDICINA GENERAL INTEGRAL

Fecha: _____

Yo: _____

He recibido suficiente información sobre la investigación que se realiza en el área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila, sobre factores causales del cáncer de cérvix en mujeres. Estoy dispuesta a participar en este estudio, responderé con honestidad todas las preguntas que me sean realizadas.

El Dr. _____

Me ha explicado que todos mis datos son confidenciales y que mi nombre no será revelado.

Comprendo que mi participación en esta actividad es voluntaria y que puedo retirarme por decisión propia cuando lo desee, sin necesidad de expresar los motivos y sin que esto repercuta en mi tratamiento médico.

Para conocer cualquier información adicional acerca de la investigación y de mis derechos como participante puedo dirigirme al médico que me está atendiendo.

Firma de la sujeto

Firma del Investigador

Anexo II

Planilla de recogida de datos

Fecha: _____

Datos Generales:

Nombre: _____

Edad: _____ **Teléfono:** _____

Dirección Particular: _____

Municipio: _____ **Provincia:** _____

Casos _____ **Controles** _____

Variables de factores de riesgo:

Interrupción del embarazo:

_____ Si

_____ No

Antecedentes de displasia:

_____ Si

_____ No

Inicio de las relaciones sexuales tempranamente:

_____ Si

_____ No

Promiscuidad en el último año:

_____ Si

_____ No

Multiparidad:

_____ Si

_____ No

Infección de transmisión sexual previa:

_____ Si

_____ No

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

59. Pérez-Ponce P, López-Ledezma L, Méndez-González MG. Cáncer cérvicouterino, reporte de tres años en una unidad médica de atención ambulatoria. Aten Fam [Internet]. 2016 [citado 4 enero 2018];23(1):4-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887116300694>
60. Cordero Martínez J, García Pimentel M. Citologías alteradas y diferentes factores de riesgo para el cáncer cervicouterino. Rev de Ciencias Méd La Habana [Internet]. 2015 [citado 4 enero 2018];21(2). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/780/1222>
61. Organización Mundial de la Salud. Estilo de Vida [Internet]. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.elespectador.com/cromos/estilo-de-vida/>
62. Romero Ledezma KP, Rojas Guardia J. Frecuencia de los factores de riesgo de Cáncer Cervicouterino en mujeres de 14-65 años, Comunidad Ramadas, Provincia Tapacarí-Cochabamba gestión 2012. Rev Cien Cienc Méd [Internet]. 2013 [citado 4 Ago 2017];15(1):18-21. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181774332012000100006&lng=es
63. Melo A, Vásquez AM, Andana A. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2014 [Citado 5 de marzo 2018];31(5):542-48. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S07161018201400500005
64. Puente Perpiñán M, Haber Reyes MP, de los Reyes Losada A. Adolescentes e infección por virus del papiloma humano. Medisan [Internet]. 2014 [citado 5 enero 2018];18(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000600004
65. Hernández Carreño L, Padilla Loredó S, Quintero Soto ML. Factores de riesgo en adolescentes para contraer el virus del papiloma humano. Rev

- Digital Universitaria [Internet]. 2012 [citado 5 enero 2018];13(9). Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art96/art96.pdf>
66. Cabezas Cruz E. Lesiones malignas de útero. En: Rigol Santisteban O. Obstetricia y Ginecología. Cap.15. 3era.ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 177-89.
67. Anuario estadístico de salud. Ministerio de salud pública. La Habana, República de Cuba 2018. Versión electrónica 1561-4433.
68. Erice Candelario A, Román Fernández L, Ulloa Cruz V. Afecciones ginecológicas. En: Álvarez Sintés R. Medicina General Integral. Vol. IV. Cap 105. 3era ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 1407-10.
69. González Bango MA, Blanco Pereira ME, Ramos Castro G, Martínez Leyva G, Rodríguez Acosta Y, Dr. Hernández Ugalde F. Educación sobre cáncer cervicouterino en la adolescencia. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];40(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2668/3963>
70. Cuba. Ministerio de salud pública. Anuario estadístico de salud 2015. La Habana: MINSAP; 2015 [citado 20 oct 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
71. Moré Vega A, Moya Toneut C, Pino Pérez FV, Gálvez Castellón AM, Espinosa Fuentes ML, Ávalos Arbolaes JL. Comportamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado en la consulta de patología de cuello. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2013 [citado 30 jul 2015]; 39(4): 354-367. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X201300040005&lng=es
72. Franco Argote O, Valladares Vallín J, Pérez Ramos G. Neoplasia intraepitelial cervical en un área de salud. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2011 [citado 11 abr 2017]; 37(2):193-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200009&lng=es
- 73.

74. OMS. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2ed. Washington, DC: OPS; 2016. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1
75. Páez M, Rodríguez MI, Kasamatsu E. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino en mujeres de 30 y más años de edad, de un barrio ribereño de Asunción (Bañado Sur). 2012. Rev Unid Ind Santander Salud [Internet]. 2016 [citado 23 feb 2017];48:37-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v48n1-2016004>
76. Lou Hong, Villagran G, Boland JF, et al. Genome Analysis of Latin American Cervical Cancer: Frequent Activation of the PIK3CA Pathway. Clin Cancer Res. 2015;21(23):5360-70. Citado en Pub Med; PMID: 26080840.
77. Veale HJ, Davis RS, Weaver ER. The use of social networking platforms for sexual health promotion: identifying key strategies for successful user engagement. BMC Public Health [Internet]. 2015 [citado 23 feb 2017];15(85):1-11. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/15/85>
78. Martínez Martínez Pinillo A, Díaz Ortega I, Carr Pérez A, Varona Sánchez JA, Borrego López JA, De la Torre AI. Análisis de los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer cérvicouterino en mujeres menores de 30 años. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2010 [citado 6 jun 2014]; 36(1):52-65 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X201000010008&lng=es
79. Cabezas Cruz E. Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2008 [citado 6 jun 2014]; 34 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000300004&lng=es
80. Chávez Roque M, Virelles Trujillo ME, Bermejo Bencomo W, Viñas Sifontes L. Intervención comunitaria sobre factores de riesgo del cáncer

cervicouterino. AMC. 2008 [citado 6 jun 2014]; 12(5). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/2509/925>

81. Haddad N, da Silva MB. Mortalidade por neoplasmas em mulheres em idade reprodutiva - 15 a 49 anos - no estado de São Paulo, Brasil, de 1991 a 1995. Rev Assoc Med Bras 2015;47:221-30.
82. Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;8:97-106.
83. De San José S, García AM. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: EMISA, 2015:141-146.
84. Ferlay J., Bray F, Pisani P. and Parkin D.M. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARCPress, Lyon, 2017. Disponible. <http://www-dep.iarc.fr/>
85. Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I. Cancer incidence and Mortality in Spain- Patterns and Trends. IARC Technical Report 2015; 36: 27.
86. Oliveros J, Pérez N, Montiel L, Meza N. Anuario de Mortalidad 2016. Ministerio del Poder Popular para la Salud Disponible: <http://www.msds.gov.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=146>.
87. Parkin D M, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2017; 24: 3:11-25.
88. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. 2014, Vol III. IARC Scientific Publication N° 155:002:27.
89. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2015;55:244-65.
90. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2015; 359:1085-92.

91. Capurro I, Rojo JA, Pino T, Vásquez C, Garay J, Venegas M. Programa de detección y control de cáncer de cuello uterino en ser vicio salud Araucania Sur. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015;67:114-20.
92. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cer vical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2015;79:954-62.
93. Gómez J. Costos y calidad de la prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino en una clínica y en una organización no gubernamental. *Salud pública Méx* 2015;43:279-88.
94. Nuñez, Jose, Carrero Y, Gotera, J. Callejas, D. Virus Herpes Simple tipo II y su influencia en el origen de las lesiones premalignas y malignas de cuello uterino. *Rev Obstet Ginecol Venez.*2016;vol 66(3):162-171.
95. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavir us infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2015;165:503-8.
96. Benia W, Tellecha G. Estudio de los factores de riesgo para cáncer de mama y cuello uterino en mujeres usuarias de tres policlínicas barriales de Montevideo: 1997. *Rev Med Uruguay* 2015; 16:101-16.
97. Fernández ME, Tortolero-Luna G, Gold RS. Mammography and Pap test screening among low-income foreignborn Hispanic women in the USA. *Cad Saúde Pública* 1998; 14:133-47.
98. Fernández-Tilapa G, Zamudio-López N,Cruz-Valdez A, Antonio-Vejar V, Llades-Aguíar B. RNAm de la IL-4 en lesiones premalignas y cáncer cervical asociados a la infección por VPH. *Revista FASPYN-Especial Genética*. 15-21 de Octubre. Monterrey, Nuevo León, México 2016 Edición Especial N° 2.
99. Lorant V, Boland B, Humblet P, Deliege D. Equity in prevention and health care. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:510-6.
100. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8:S849-55.

101. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsague X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int. J. Cancer*. 2016;138:2428-2438.
102. Sedjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S. Vitamin A, carotenoids and risk of persistent oncogenic human papilloma infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;11(9):876-84.
103. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Chitnarong K, Dietary risk factors for invasive and in situ cervical carcinoma in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control*. 2015;13(8):691-9.
104. Nonenmacher B, Breitnebach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Pública* 2015;36:59-100.
105. Flores Y, Shah K, Lazcano E, Hernández M, Bishai D, Ferris D, et al. Design and methods for the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in México: the Morelos HPV Study. *Salud pública Méx* 2015;44:335-44.
106. Nössal GJV. The basic components of the immune system *New England Journal of Medicine* 1987; 316: 1320-1325.
107. Martínez M, Francisco Javier. 2014. Epidemiología del Cáncer de Cuello Uterino. Monografías. Disponible: <http://www.monografias.com/epidemiologia-del-cancer-de-cuellouterino.html>.
108. Aguilar-Pérez JA. et.al. Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Rev Saúde Pública* 2013;37(1):100-6.
109. Sethi S, Muller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, et al. Serologic response to the E4, E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:360-4.
110. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and non-smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:868-73.
111. Poppe WA, Ide PS, Drijckoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine

cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39:34-8.

112. Bosch FX, Moreno V, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2014; 359:1085-92.
113. Lucía Salazar E. et. al. Influencia del uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para infección por virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical. *Ginecol Obstet Mex* 2015;73:83-89.
114. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2014;165:503-8.
115. Woodman CBJ, Collin S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal study. *Lancet.* 2014;357:1831-6.
116. Kjaer SK, Van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman ME. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as predictor of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2014;325.

ANEXOS

Anexo I

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE
POLICLÍNICO VENEZUELA
SERVICIO DE MEDICINA GENERAL INTEGRAL

Fecha: _____

Yo: _____

He recibido suficiente información sobre la investigación que se realiza en el área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila, sobre factores causales del cáncer de cérvix en mujeres. Estoy dispuesta a participar en este estudio, responderé con honestidad todas las preguntas que me sean realizadas.

El Dr. _____

Me ha explicado que todos mis datos son confidenciales y que mi nombre no será revelado.

Comprendo que mi participación en esta actividad es voluntaria y que puedo retirarme por decisión propia cuando lo desee, sin necesidad de expresar los motivos y sin que esto repercuta en mi tratamiento médico.

Para conocer cualquier información adicional acerca de la investigación y de mis derechos como participante puedo dirigirme al médico que me está atendiendo.

Firma de la sujeto

Firma del Investigador

Anexo II

Planilla de recogida de datos

Fecha: _____

Datos Generales:

Nombre: _____

Edad: _____ **Teléfono:** _____

Dirección Particular: _____

Municipio: _____ **Provincia:** _____

Casos _____ **Controles** _____

Variables de factores de riesgo:

Interrupción del embarazo:

_____ Si

_____ No

Antecedentes de displasia:

_____ Si

_____ No

Inicio de las relaciones sexuales tempranamente:

_____ Si

_____ No

Promiscuidad en el último año:

_____ Si

_____ No

Multiparidad:

_____ Si

_____ No

Infección de transmisión sexual previa:

_____ Si

_____ No

