

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CIEGO DE ÁVILA.

Título: Factores de riesgo que inciden en la aparición del cáncer de cérvix en mujeres del policlínico de Venezuela.

Autora: Dra. Dianelis González Gallego.

Ciego de Ávila

2019

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS, CIEGO DE ÁVILA.

Título: Factores de riesgo que inciden en la aparición del cáncer de cérvix en mujeres del policlínico de Venezuela.

Tesis en opción al título de Especialista en 1^{er} Grado en Medicina General Integral.

Autora: Dra. Danelis González Gallego.
Aspirante a Especialista de 1^{er} Grado en Medicina General Integral.

Tutora: Dra. Yuriza Mendoza Molina.
Especialista de 1^{er} Grado en Medicina General Integral.
Profesor Asistente.

Ciego de Ávila
2019

RESUMEN.

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de casos y controles, el cual tuvo como objetivo determinar la relación de los factores de riesgo asociados a lesiones precursoras y cáncer de cérvix en mujeres pertenecientes al policlínico de Venezuela, Ciego de Ávila, desde marzo del 2018 a marzo del 2019. La muestra quedó conformada por 70 mujeres entre 25 y 64 años de edad de las cuales 35 tuvieron diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer de cérvix. Se utilizó la técnica de Chi cuadrado, se aplicó la prueba T de Student para la comparación de medias. No se presentaron diferencias significativas sobre las edades de las pacientes, pero sí en las edades a las que tuvieron la primera relación sexual, siendo esta última, significativamente menor en las pacientes enfermas. Los antecedentes patológicos personales de infección vaginal y el estado civil, presentaron distribuciones homogéneas entre los grupos de estudio. La edad del primer embarazo resultó significativamente menor en las pacientes con cáncer de cérvix, mientras que la edad del primer parto no presentó diferencias significativas. Todas las pacientes positivas a virus del papiloma humano se encontraron en el grupo con lesiones, lo que indicó relación estadística entre el virus y dichas lesiones precursora. El NIC I resultó la lesión más frecuente.

Palabras claves: Factores de riesgo, Cáncer de cérvix, lesiones precursoras.

ÍNDICE.

Contenido	Páginas
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	4
▪ Marco teórico.....	5
▪ Material y Método.....	18
▪ Análisis y discusión de los resultados.....	22
▪ Conclusiones.....	29
▪ Referencias bibliográficas.....	
▪ Anexos.....	

Pensamiento

“Si alguien desea una buena salud, primero debe preguntarse si está listo para eliminar las razones de su enfermedad. Solo entonces es posible ayudarlo”.

Hipócrates.

AGRADECIMIENTOS.

Quiero dar gracias a DIOS, por estar siempre conmigo.

A María, la Madre de Jesús, a quien cariñosamente llamamos en Cuba "*Virgen de la Caridad*", por acompañarme en este caminar por el mundo del dolor, por el mundo de los enfermos.

A mi tutora y asesor, por su ayuda incondicional.

A mis profesores, que han contribuido en mi formación como residente.

A mis padres, por su apoyo constante.

A mis demás familiares y amigos, que de una forma u otra me han ayudado en la realización de este trabajo.

A todos: **MUCHAS GRACIAS.**

INTRODUCCIÓN.

El Cáncer del Cuello Uterino (CCU) es la segunda causa de muerte por enfermedades malignas en la mujer a escala mundial y constituye aproximadamente el 25 % de los cánceres ginecológicos ¹.

La neoplasia maligna del cérvix es una de las pocas localizaciones de cáncer evitables, si se detecta antes de que progrese hacia la infiltración. La manera más eficiente de detección precoz es mediante un programa de pesquisa que facilite a la mujer, realizar una prueba citológica con calidad y regularidad y si esta resulta anormal, ofrecer las facilidades para acceder a una atención especializada y un tratamiento efectivo y su seguimiento evolutivo ^{1,2}.

En Cuba el CCU ocupa el segundo lugar en incidencia entre las enfermedades malignas que afectan a las mujeres (eliminando el cáncer de piel), con una tasa cruda de 27 por cada 100 000 y cuarto en mortalidad con una tasa cruda de 7,50 por cada 100 000 ².

Muchas mujeres en el mundo mueren por cáncer de cérvix sin haberse realizado nunca una prueba citológica. Algunos programas de detección, proponen que las mujeres, realicen al menos una prueba citológica en su vida entre los 30 y 49 años ^{3,4-11}.

Según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), los carcinomas del tracto anogenital, particularmente el cáncer de cuello uterino, representan el 12 % de todos los cánceres en las mujeres; el cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar en incidencia a nivel mundial (52,000 nuevos casos/año), después del cáncer de mama. En España, el cáncer invasor de cuello uterino es el sexto más frecuente, constituye el 4,8 % de los cánceres en la mujer, una de las tasas más bajas del mundo, entre 3,4 y 12,2 casos por 100,000 mujeres/año. La tasa de mortalidad es de 2,7 por 100,000 mujeres/año, semejante al promedio europeo. En América Latina se estiman al menos 76 000 casos de cáncer de cuello uterino y 30,000 muertes, representando 16 y 13 % del total del mundo, respectivamente. En Colombia, también constituye la segunda causa de mortalidad en mujeres (16/100. 000) y registra una incidencia de 32 por cada 100. 000 mujeres. En Venezuela se describieron 18.543 (15,32%) muertes para el año 2006, donde el grupo de

edad más afectado por el cáncer de cuello uterino es el de 45-64 años con 942 defunciones seguido por el de 25-44 con 478 muertes ^{5,6,7-28,31}.

En los países de Europa Occidental (Finlandia, España, Suecia y Francia) y de Asia (China y Japón) las tasas son bajas. Grandes son los esfuerzos que se realizan en todo el orden para la atención y el tratamiento de las pacientes con esta afección, pero como es sabido, sólo con el diagnóstico temprano se logra su durabilidad. La mortalidad por cáncer de cérvix ha disminuido significativamente en muchos países desarrollados y algunos estudios indican que ello se debe en gran medida a los programas de diagnóstico precoz ⁸⁻¹⁰.

El cuello del útero es la parte del organismo más susceptible para que se desarrolle una neoplasia maligna en las mujeres de América Latina y el Caribe; y se calcula que, en todas las Américas, incluyendo Canadá y los Estados Unidos, cada año se presentan casi 68 000 casos nuevos de cáncer Cérvico uterino. Así mismo, existe una incidencia relativamente alta de esta localización en Brasil, Paraguay y Perú y una incidencia relativamente baja en Cuba y Puerto Rico ¹¹.

Existen diferentes métodos de pesquisa que van desde la inspección visual del cérvix con ácido acético en países de muy bajos recursos, los que utilizan la citología cervical, hasta los que emplean técnicas sofisticadas para identificar el ADN del virus del papiloma humano, considerado "la causa necesaria" en la génesis del cáncer de cérvix. De ellos, el estudio citológico es el pilar principal en el que se sustenta la detección precoz de CCU y sus precursores por las ventajas en su costo/beneficio ¹².

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es una lesión precursora del cáncer del cuello uterino que ha sido ampliamente estudiada y discutida desde la década del treinta y hasta la actualidad. Se caracteriza por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares y se han subdividido en tres grados según su extensión y gravedad: I, II y III ¹³.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) parece ser la "causa fundamental" en la génesis del cáncer de cérvix. Esta hipótesis es muy aceptada por la comunidad científica mundial y se apoya en numerosas evidencias morfológicas como la coexistencia de VPH con la NIC y la

Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) y los datos que nos brinda la biología molecular como el elevado porcentaje de infección por el VPH en pacientes con carcinomas invasores del cuello uterino, de NIC, de NIV y carcinomas invasores de la vulva ¹³⁻¹⁵.

En la provincia de Ciego de Ávila en el año 2018 de un universo de 23 350 citologías realizadas 2190 fueron positivas a lesiones precursoras, no siendo así en el año anterior que de un universo de 24 210 citologías realizadas fueron positivas 1 134 por lo que se observa en comparación con el año 2017 un aumento significativo con un total de 1 056 citologías positivas a lesiones precursoras ¹⁵. En el municipio Venezuela en el año 2018 de 2 252 citologías realizadas como universo, fueron positivas a lesiones precursoras 218, cifra está que en comparación con el año anterior es superada por 35 citologías positivas. ¹⁶

Dado el gran número de pacientes con riesgo de contraer lesiones precursoras y por ende cáncer de cérvix, se propone como principal propósito identificar los factores de riesgo para esta enfermedad de carácter invalidante y determinar su diagnóstico precoz en las mujeres de riesgo, que constituyen, a quienes se les harán estudios de citología y colposcopia, indicados por sus respectivos médicos de familia. ¹⁷⁻²¹

El cáncer de cérvix tiene un importante impacto social y económico que justifica los esfuerzos que se han realizado en los países o regiones que lo han implantado para su detección temprana y tratamiento eficaz, resulta importante que cada área de atención comunitaria conozca y controle la cantidad de mujeres que se encuentran en el rango de edades de 25 a 64 años y garantice su realización a las que corresponda pesquisar anualmente para cumplir con la periodicidad establecida ²²⁻²⁸.

Problema: Se desconoce cuáles son los factores de riesgo que inciden en la aparición de cáncer de cérvix en mujeres de edad fértil del policlínico de Venezuela.

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar los factores de riesgo que inciden en la aparición del cáncer de cérvix en mujeres pertenecientes al policlínico de Venezuela de Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

- 1- Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas.
- 2- Determinar la posible asociación entre aparición del cáncer de cérvix y los factores de riesgo en la muestra de estudio.
- 3- Describir las lesiones precursoras que con mayor frecuencia se presenta en las pacientes del estudio.
- 4- 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 de cérvix 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 ²⁹⁻³⁰.

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. Mundialmente cada año se presentan 370,000 casos nuevos, de los cuales el 80 % aparecen en países en vías de desarrollo como el nuestro, al parecer por sistemas de salud deficitarios, que ubican este problema como de interés para la salud pública

²⁹⁻³⁰.

El cáncer de cuello uterino ocupa el décimo lugar en la mortalidad general en el área rural y la octava en el área urbana. La tendencia de la mortalidad ha conservado un patrón estable en los últimos 30 años; durante el quinquenio 1987-1991 la incidencia del carcinoma invasivo de cuello uterino fue de 25,2 por 100.000 mujeres, mientras que para el carcinoma in situ fue de 21,6 por 100,000. La incidencia de cáncer invasivo en las grandes ciudades ha disminuido y el cáncer preinvasivo ha aumentado proporcionalmente, en donde las tasas muestran la gran magnitud del problema que representa esta patología. Este fenómeno puede ser explicado en parte por el establecimiento de un programa de detección masivo de alcance nacional ^{6,7-28,31}.

Se sabe que la mayor frecuencia de esta se presenta en mujeres que acuden a clínicas de enfermedades 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. 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 % ⁸.

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. 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 % ^{30,32}.

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 de cérvix. 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 de cérvix ³³

La mayor parte del tiempo, el cáncer de cérvix inicial es asintomático. Los síntomas que se pueden presentar abarcan: Sangrado vaginal anormal entre periodos, después de la relación sexual o después de la menopausia; flujo vaginal persistente, 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 ³⁴.

El cáncer de cérvix 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 de cérvix avanzado pueden ser: 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.^{34, 35}

El cáncer de cérvix se inicia como una lesión displásica o intraepitelial cervical, afectando principalmente la unión de los epitelios escamoso y columnar correspondientes al epitelio del exocérvix y endocérvix, 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^{36,37}.

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 el 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. 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. 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 %^{36,37}.

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^{36,37}.

La evidencia epidemiológica sugiere, desde hace varios años, que el cáncer de cérvix 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, 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 de cérvix. 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^{36,37}.

El VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cérvix y sus precursores. En la actualidad es considerado como virtualmente necesario, pero no suficiente como agente causal³⁸.

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. 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 ³⁴⁻³⁸

La infección por VPH en el cuello uterino puede producir anomalías 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. 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 ³⁴⁻³⁸.

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. 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. 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 ³⁴⁻³⁸.

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. 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 ³⁴⁻³⁸.

Edad del primer coito: El inicio temprano de las relaciones sexuales 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 ³⁴⁻³⁸.

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. 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 ³⁴⁻³⁸.

Enfermedades de transmisión sexual: Se ha demostrado la asociación de cáncer de cérvix 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 simple ³⁴⁻³⁸.

En un estudio realizado en tres países se encontró asociación entre infección por VPH y chlamydia 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 ³⁴⁻³⁸.

Condición socioeconómica y cultural: Existen datos controversiales respecto a la asociación entre cáncer de cérvix y condición económica, social o educativa. Se acepta que las mujeres de más bajo nivel social, cultural y educativo tienen mayor incidencia de cáncer de cérvix, 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 virus³⁹⁻⁴².

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.⁴³

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 mismos⁴¹⁻⁴³.

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 infecta⁴¹⁻⁴³.

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 metilado⁴¹⁻⁴³.

Se conoce que los genes metilados ("imprinting" genómico) son inactivos, mientras que los metilados o hipometilados pueden ser transcritos para generar un producto proteico. La pérdida del "imprinting" 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.

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 ⁴⁴⁻⁴⁶.

Existen otros factores que se encuentran relacionados con la reproducción señalando entre otros la:

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. 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 ³⁴⁻³⁸.

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 ³⁴⁻³⁸.

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 controvertido³⁴⁻³⁸.

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 fuman³⁴⁻³⁸.

Dentro de los métodos anticonceptivos para evitar un embarazo podemos citar:

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 cervical³⁴⁻³⁸.

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 pacientes que los usaban entre cinco y diez o más años (OR = 0,77; IC 95% 0,46 a 1,29)³⁴⁻³⁸.

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^{34-38, 43}.

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. 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 ^{47,48}.

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 ^{47,48}.

El riesgo de tener 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 ^{6,7}.

En general, podemos decir 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 ⁷.

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.

Los VPH son un grupo de pequeños virus ADN que inducen verrugas o papilomas en una variedad de vertebrados superiores incluyendo al hombre. La naturaleza viral de las verrugas fue descubierta por primera vez por *Ciuffo* en 1907², al transmitir las de una persona a otra usando un extracto libre de células. Años más tarde se determinó la asociación de estos virus con una gran cantidad de lesiones en diferentes localizaciones del hombre tales como: tracto genital, vía respiratoria, tracto digestivo y piel. A partir de la década de los 80 fue reconocido como el principal agente etiológico del cáncer de cérvix¹⁵⁻¹⁸.

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente. Se considera que la infección persistente por virus de alto riesgo (VPH-AR) es un factor determinante en el desarrollo de cáncer cervicouterino¹²⁻¹⁶. A nivel mundial se reportan 630 millones de personas infectadas, en México el 95 % de las mujeres menores de 30 años con vida sexual activa han tenido una infección por VPH. Se han identificado virus de alto riesgo en el 99 % de los carcinomas cervicales siendo los más frecuentes el 16,18, 45 y 31^{24,25}.

Se hace necesario considerar algunos otros factores de riesgo que pueden actuar asociados a la infección con el VPH pues no todas las mujeres infectadas desarrollan lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma in situ²⁶.

Los estudios sobre la infección por virus del papiloma humano en mujeres han presentado resultados inconsistentes, incluyendo la prevalencia, seguimiento y manejo; por lo que consideramos importante determinar la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres, con esto fomentar la detección oportuna de cáncer cérvix, identificar las mujeres con alto riesgo de desarrollar neoplasia Intraepiteliales e incrementar nuestra experiencia en el estudio integral de esta población efectuándoles también una citología de alta calidad utilizando una colposcopia²⁷.

Hipótesis:

Si se logra identificar los factores de riesgo del cáncer de cérvix se pudiera reducir la morbimortalidad por esta enfermedad en pacientes susceptibles.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de casos y controles, el cual tuvo como objetivo general evaluar los factores de riesgo que inciden en la aparición de cáncer de cérvix en mujeres pertenecientes al policlínico de Venezuela, de marzo de 2018 a marzo de 2019.

Universo y muestra

El universo de trabajo quedó conformado por 70 mujeres entre 25 y 64 años, de las cuales 35 tenían diagnóstico de lesiones precursoras a las que se les realizó la prueba citológica y la colposcopia en la consulta de patología de cuello del Hospital Provincial de Ciego de Ávila, perteneciendo al área de salud en estudio, durante la fecha antes mencionada. La muestra de casos fue conformada por 35 mujeres a través de un muestreo aleatorio simple y por cumplir con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Mujeres aptas física y mentalmente y que den su consentimiento para participar en el estudio (ver Anexo I).
2. Mujeres con diagnóstico de lesión precursora que residen permanentemente en el municipio Venezuela.

Criterios de exclusión:

1. Mujeres que presenten sangrado uterino anormal o alguna otra disfunción, como: amenorrea.
2. Mujeres que no tengan los documentos oficiales completos y actualizados que contribuyan al esclarecimiento de la información en caso de dudas u olvido (Historia Clínica, Tarjetero de Citología).

Criterio de salida:

1. Mujeres con lesión precursora que fallezcan o se muden de lugar durante el tiempo que dure la investigación.

Métodos de obtención de información.

Para la obtención de la información de interés para el estudio se realizó la revisión de documentos oficiales (Historia clínica familiar).

Para la selección del grupo de control se seleccionó un control por caso, teniendo en cuenta para el mismo como criterio de pareo, lugar de residencia (lo más cercano posible al lugar de residencia del caso), para establecer una adecuada razón de productos cruzados y medir la asociación de los factores de riesgo con estimación puntual.

Definición de casos: Mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix a través de la prueba citológica y/o colposcopia.

Definición de control: Mujeres que no presenten diagnóstico de cáncer de cérvix al examen citológico y/o colposcopia.

Las pacientes escogidas para el estudio fueron denominadas "casos", estas fueron pareados con los sujetos "control" uno por cada caso (relación 1:1), pareados por las variables de pertenecer a la misma área de salud de estudio.

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, 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 el cáncer de cérvix.

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

Métodos empíricos:

Revisión de documentos oficiales (historia clínica, fichas familiares y registro de enfermos).

En correspondencia al problema de investigación que se pretende generalizar, a continuación, se estructuró la presente investigación desde una perspectiva cuantitativa. Por último, se procedió al análisis de los resultados dando salida a los objetivos a través de las conclusiones.

Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y de dispersión	Según años cumplidos.	Media y desviación estándar
Estado conyugal	Cualitativa nominal dicotómica	Unión estable. Sin unión estable.	Según la relación de pareja de la gestante	Número y porcentaje según grupos de edades
APP de infecciones vaginales	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según datos recogidos en historia clínica.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Edad de primer coito	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y de dispersión	Según datos recogidos en historia clínica.	Media y desviación estándar
Edad del primer embarazo	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y de dispersión	Según datos recogidos en historia clínica.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Edad del primer parto	Cuantitativa continua	< 20 años 20 o más años	Según años cumplidos al momento del primer parto	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Lesiones precursoras	Cualitativa ordinal	NIC I. NIC II. NIC III.	Según datos recogidos en historia clínica.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia

Virus de papiloma humano	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según diagnóstico citológico	Número y porcentaje 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 VPH y el cáncer de cérvix 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 técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas. Además, se aplicó la prueba T de student para la comparación de medias en variables cuantitativas con normalidad de los datos y se realizó en cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo en caso necesario.

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 nuestro país (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia). El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité Ético de la policlínica Venezuela de Ciego de Ávila.

°ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Pacientes según cáncer de cérvix y edad actual. Ciego de Ávila. 2019.

Cáncer de cérvix	N	%	Edad		
			Media	Desv. Típ.	p*
Casos	35	50,0	34,5	7,0	0,181
Controles	35	50,0	32,7	4,1	
Total	70	100,0	33,6	5,8	

*Prueba T para la igualdad de medias

Fuente: Historia Clínica.

Al valorar el comportamiento del cáncer de cérvix según la edad, se pudo observar que la media de edades general de la serie resultó de 33,6 años y los datos se alejaron de la media en 5,8 años como valor de dispersión estándar. En los casos la media de edades resultó ligeramente mayor con 34,5 años al compararla con la media de edades de los controles que resultó de 32,7 años, sin embargo, estos últimos presentaron una menor dispersión de las edades que los casos con 4,1 años y 7,0 años por ese orden.

Las pequeñas diferencias entre las medias no resultaron significativas según la prueba estadística utilizada por lo que las edades se presentaron con una distribución homogénea respecto a los grupos de estudio.

Estudios similares realizados por los autores Martínez M, Francisco⁵⁰ Javier. Nössal GJV⁴⁹ demostraron resultados que coincidieron con el estudio en cuestión.^{49,50}

Aquilar- Pérez y Col⁵¹ reportan además en su estudio que los sujetos enfermos presentaban una edad promedio de (media=18,8; DE=3,2), sin relevancia estadísticas entre estas y las sujetos sanos,⁴⁹ resultados que coinciden con nuestro trabajo.

Tabla 2. Pacientes según cáncer de cérvix y edad del primer coito.

Cáncer de cérvix	N	%	Edad del primer coito		
			Media	Desv. Típ.	p*
Casos	35	50,0	15,6	1,7	0,011
Controles	35	50,0	16,8	2,2	
Total	70	100,0	16,2	2,0	

*Prueba T para la igualdad de medias

En el estudio realizado se pudo comprobar que la edad del primer coito en el grupo estudiado, tanto para los casos como para los controles, se observó que la media de edades del primer coito fue de 16,2 años, con una desviación típica de 2,0 años. Asimismo, el grupo de los casos presentó una media de edad del primer coito de 15,6 años con una desviación de 1,7 años, mientras que en el grupo de los controles la media de esta edad fue de 16,8 años y su desviación de 2,2 años. Los resultados de la prueba T para igualdad de medias arrojaron la existencia de diferencias significativas entre la presencia de cáncer de cérvix y la edad del primer coito, indicando que mientras más temprana sea la edad del primer coito, más propenso se puede estar de sufrir este tipo de cáncer.

En un estudio similar realizado en México por Aquilar- Pérez y Col ⁵¹, este presentó la información básica sobre las características sociodemográficas de las mujeres con cáncer cervical. Reportando una media (media= 29,4; DE= 6,1). En comparación con las sujetos control (media= 23,3; DE= 4,6), lo que difiere de los resultados logrados en nuestro trabajo.

Lucia Salazar ⁵⁷, 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, lo que representa un resultado similar a los encontrados en nuestro trabajo.

Tabla 3. Pacientes según cáncer de cérvix y antecedentes patológicos personales de infecciones vaginales.

APP de infecciones vaginales	Cáncer de cérvix				Total		*p
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Sí	28	80,0	25	71,4	53	75,7	0,577
No	7	20,0	10	28,6	17	24,3	
Total	35	100,0	35	100,0	70	100,0	

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

Al evaluar la presencia de los antecedentes patológicos personales de infecciones vaginales predominó que el 75, 7 % del total de pacientes sí reportaron antecedentes con 53 mujeres, de estos, 28 pertenecían al grupo de los casos para un 80, 0 % en este grupo y 25 al de los controles, con un 71, 4 % en este último.

Al analizar los resultados de la prueba de Chi-cuadrado de Pearson con corrección por continuidad de Yates, no se encontró diferencias significativas entre la presencia de los antecedentes antes mencionados y el desarrollo de cáncer de cérvix.

Aquilar- Pérez y Col ⁵¹, con respecto a la variable de antecedente de infección vaginal reportó 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 coincidiendo este resultado con el arrojado en nuestro estudio, sin manifestar diferencias significativas como la nuestra.

Tatti S.²⁵ en un estudio realizado en Argentina en el año 2015 demostró resultados iguales a los arrojados en el presente trabajo ya que las mujeres con riesgo de contraer cáncer de cérvix presentaron antecedentes de infecciones vaginales.

Tabla 4. Pacientes según cáncer de cérvix y estado civil.

Estado civil	Cáncer de cérvix				Total		*p
	Casos		Controles		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Con unión estable	30	85,7	27	77,1	57	81,4	0,539
Sin unión estable	5	14,3	8	22,9	13	18,6	
Total	35	100,0	35	100,0	70	100,0	

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

Este estudio evidenció, la unión estable, como estado civil predominante en ambos grupos con 57 pacientes, para un 81,4 % del total, 30 de estos pertenecen al grupo de los casos para un 85,7 %, mientras que 27 a los controles, con un 77,1 % en este último grupo.

Las diferencias porcentuales encontradas condicionaron la no existencia de diferencias significativas entre las variables objeto de estudio, según los resultados de la prueba estadística empleada.

Igualmente, Aquilar- Pérez ⁵¹, reporta que en su estudio no se estableció relación entre este factor y la presencia de malignidad. Woodman CBJ, Collin S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P ⁵⁹⁻⁶¹ en los resultados de su investigación no se estableció relación entre el estado civil y el cáncer de cérvix.

Tabla 5. Pacientes según cáncer de cérvix y edad del primer parto.

Edad del primer parto	Cáncer de cérvix	N	Media	Desv. Típ.	p*
	Casos	35	17,4	3,8	0,117
	Controles	35	19,8	2,6	
	Total	67	19,2	3,3	

*Prueba T para la igualdad de medias

En la tabla se analiza la relación existente entre el cáncer de cérvix y la edad del primer parto, se apreció que la media total de edad para el primer parto fue de 19,2 años y la desviación típica de la misma fue de 3,3 años, en el grupo de los casos la media de esta edad fue de 17,4 años con una desviación de 3,

8 años, mientras que, en los controles, la media de edad del primer embarazo resultó de 19,8 años y su desviación fue de 2, 6 años. Estas escasas diferencias encontradas condicionaron la no existencia de asociación estadística entre la presencia de cáncer de cérvix y la edad del primer parto.

Lucía Salazar ⁵⁷, en su estudio logró que la edad del primer embarazo está ligado estrechamente a la aparición de neoplasias intracervicales con alta significación estadística ($p < 0.05$), lo que difiere a los resultados en la investigación.

Tabla 6. Pacientes según cáncer de cérvix y edad del primer embarazo.

	Cáncer de cérvix	N	%	Media	Desv. Típ.	p*
Edad del primer embarazo	Casos	35	50,0	17,4	3,8	0,044
	Controles	35	50,0	19,0	2,5	
	Total	67	100,0	18,2	3,3	

Prueba T para la igualdad de medias

Al investigar la relación existente entre el cáncer de cérvix y la edad del primer embarazo, se encontró que la media total fue de 18, 2 años, con una desviación típica de 3, 3 años, en el grupo de los casos la media de esta edad antes citada fue de 17, 4 años y su desviación fue de 3, 8 años, mientras que, en los controles, la media de edad fue de 19, 0 años y su desviación de 2, 5 años. Los resultados de la prueba estadística empleada arrojaron diferencias significativas, indicando que, en este caso, mientras más corta sea la edad del primer embarazo más probabilidad existe de desarrollar la presencia de cáncer de cérvix.

Woodman CBJ, Collin S en el año 2011 ⁵⁹, Kjaer SK, Van den Brule AJC ⁶¹ en el estudio realizado en el año 2012 coincidieron con estos resultados al plantear que mientras más corta sea la edad del primer embarazo más probabilidad existe de desarrollar la presencia de cáncer de cérvix.

Tabla 7. Pacientes según cáncer de cérvix y virus de papiloma humano.

Virus de papiloma humano	Cáncer de cérvix				Total	
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	10	28,6	0	0,0	10	14,3
No	25	71,4	35	100,0	60	85,7
Total	35	100,0	35	100,0	70	100,0

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

En el estudio la totalidad de los casos con un total de 10 mujeres manifestaron la presencia del virus antes mencionado, lo que representa el 28,6 % de este grupo y el 14,3 % del total de las mujeres, mientras que el 85,7 % del total, 60 mujeres no presentaban antecedentes al VPH.

La variable Virus de Papiloma Humano (VPH) se vió asociada estadísticamente a la aparición del cáncer de cérvix según el resultado de la prueba estadística utilizada.

Woodman CBJ, Collin S en el año 2011 ⁵⁹, Kjaer SK, Van den Brule AJC ⁶¹ en el estudio realizado en el año 2012 coinciden en sus estudios y con nuestros resultados que la variable Virus del Papiloma Humano está estrechamente asociada con la aparición del cáncer de cérvix.

Sanjosé S, Diaz M, Clifford G, Bruni L, Muñoz Castellsagué X ⁶²⁻⁶⁴ demuestran por su parte que la presencia de dicho virus es un factor de riesgo de gran importancia para la aparición del cáncer de cérvix, al igual que nuestro estudio.

Lucía Salazar ⁵⁷, refiere que, cuando se analizaron los datos de acuerdo con el grado de neoplasia Intraepitelial cervical, el estudio se encontró altamente significativo si coexistía infección por virus del papiloma humano. Coincidiendo este estudio con el expuesto anteriormente.

Tabla 8. Pacientes según presencia de lesiones precursoras.

Presencia de lesiones precursoras	No.	%
NIC I	16	45,7
NIC II	10	28,6
NIC III	9	25,7
Total	35	100,0

Las presencias de lesiones precursoras estuvieron presentes en la totalidad de las mujeres estudiadas, predominó el NIC estadio I, con 16 pacientes lo que representó el 45, 7 % del total.

Lucía Salazar ⁵⁷, refiere que, cuando se analizaron los datos de acuerdo con el grado de Neoplasia Intraepitelial Cervical, el estudio se encontró altamente significativo y coincidiendo que las lesiones de neoplasia Intraepitelial cervical que más predominó igualmente es su estudio es el NIC I.

Fernández-Tilapa G, Zamudio-López N ⁴¹, en su estudio realizado en México en el año 2016 no coincidieron sus resultados con los alcanzados en el presente estudio ya que la lesión que tuvo mayor persistencia fue NIC III.

CONCLUSIONES.

No se presentaron diferencias significativas sobre las edades de las pacientes, pero sí en las edades a las que tuvieron la primera relación sexual, siendo esta última, significativamente menor en las pacientes enfermas. Los antecedentes patológicos personales de infección vaginal y el estado civil, presentaron distribuciones homogéneas entre los grupos de estudio. La edad del primer embarazo resultó significativamente menor en las pacientes con cáncer de cérvix, mientras que la edad del primer parto no presentó diferencias significativas. Todas las pacientes positivas a virus del papiloma humano se encontraron en el grupo con cáncer de cérvix, lo que indicó relación estadística entre el virus y la enfermedad oncológica. El NIC I resultó la lesión precursora más frecuente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. MINSAP Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cervicouterino. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2007.
2. Registro Nacional del Cáncer. Incidencia de Cáncer en Cuba en el año 2016.
3. Ferlay J., Bray F, Pisani P. and Parkin D.M. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC Cancer Base No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2017. Disponible. <http://www-dep.iarc.fr/>
4. 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.
5. Oliveros J, Pérez N, Montiel L, Meza N. Anuario de Mortalidad. Ministerio del Poder Popular para la Salud. 2016. Disponible: <http://www.msds.gov.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=146>.
6. Parkin D M, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2017; 24: 3:11-25.
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol III. IARC Scientific Publication 2013. N° 155:002:27.
8. Bosch X, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2015;55: 244-65.
9. Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A. The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus. Scientific Publication 119. 1992. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
10. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz, N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cáncer. 2015;88: 63-73.
11. Ciuffo G. Immfesto positivo con filtrado di verruga vulgare. G. Ita. Venereal. 1907.48:12-17.
12. Valdés Álvarez O, Vasallo N, Peña Cedeño P. Estadio I del cáncer cervical. Rev. Cubana Obstet Ginecol. 2007;23(2):91-6.

13. Chirengi ZM, Rusakaniko S, Kirumbi L, Walli EN, Makerta Tlebere P, Makoac L. Situation analysis for cervical cancer diagnosis and treatment for cervical cancer diagnosis and treatment in East, Central and south Africa country. Bulletin of the World Health organization. 2016;79(2):127-32.
14. Sellor JN, Mahory JB, Kaczarowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong's Lurinez A, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus. Infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario women (show). Group CMA J. 2015;163(5):503-8.
15. Garzeti GG, Ciavattini A, Lucarini G, Goteri G, Menso S, De Nictolis M, et al. The role of human papillomavirus DNAs in cervical carcinoma and risk of lymph node metastasis. Cáncer 2015; 82:886-92.
16. Anuario estadístico de enfermedades oncológicas Provincial 2018.
17. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. New Engl J MED 2016; 334:1030-8.
18. Averette HE. Neoplasias ginecológicas. En: Berkow R, Fletcher AJ, eds. El manual de Merck. 9. ed. Barcelona: Mosby/Doyma, 2015:2021-4.
19. Samlal RA, Kate FJ, Schilthuis MS, Hart AA, Lammes FB. Surgical pathologic factor that predicts recurrence in stage Ib and IIa cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. Cáncer 2016; 80:1234-40.
20. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, Peñalver MA, Seven BU, Estate R, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. Cáncer 2017; 71:1422-37.
21. Rodríguez J, Piquet P, Frank L, Verdecía N, Morales JL. Cuello de útero. En: Rodríguez J, Lara R, eds. Taller Nacional de consenso en Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radio biología. 1. ed. Instituto Salvadoreño del Seguro Social, 2017:155-70.
22. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: 2014:302-3.
23. Sood AK, Spooky JI, Mary N, Krogman S, Anderson B, Buller RE, et al. Radioterapéutico management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. Cáncer 2014; 80:1073-8.

24. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. *Obstet Ginecol Clin N Am* 2015; 35: 199217.
25. Tatti S. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Panamericana. Argentina. 2015, pp 57-87, 284-288.
26. Rodríguez Salva A, Echevarría Aguilera A, Murla Alonso P, Vázquez González C. Factores de riesgo del cáncer cérvix en el Municipio Cerro. *Rev Cubana Hig Epidemiology*. 2010;37(1):40-6.
27. Aydin Y. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Ginecol Oncol* 2014;31(1):72-74.
28. Sellor JN, Mahory JB, Kaczarowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong's Lurinez A, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus. Infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario women (show). *Group CMA J*. 2015;163(5):503-8.
29. 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.
30. Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 8:97-106.
31. 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.
32. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus us and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2015; 55:244-65.
33. 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.
34. 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.

35. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2015; 79:954-62.
36. 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.
37. Núñez, José, 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.
38. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papilloma virus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2015; 165:503-8.
39. 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.
40. 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.
41. Fernández-Tilapa G, Zamudio-López N, Cruz-Valdez A, Antonio-Vejar V, Llades-Aguilar 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.
42. Lorant V, Boland B, Humblet P, Deliege D. Equity in prevention and health care. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:510-6.
43. Hasenyager C. Knowledge of cervical cancer screening among women attending a university health center. *J Am Coll Health* 1999; 47:221-4.
44. Gómez DE, Alonso DF. *Introducción a la Oncología Molecular.* Editora ECSA; Argentina 1998.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Nössal GJV. The basic components of the immune system *New England Journal of Medicine* 1987; 316: 1320-1325.
50. Martínez M, Francisco Javier. 2014. Epidemiología del Cáncer de Cuello Uterino. Monografías. Disponible: <http://www.mografias.com/epidemilogiadelcancerdecuellouterino.html>.
51. 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.
52. Rylander E, Ruusuvaara L, Almstromer MW, Evander M, Wadell G. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol*. 1994;83(5 Pt):735-7.
53. Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1996; 74:488-90.
54. 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.
55. 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.
56. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemically study. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 39:34-8.

57. 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.
58. Coussens Lisa M, Zena Werb. Inflammation and cancer. *Nature*. 2012; Vol 420:19-26.
59. 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*. 2011; 357:1831-6.
60. Ho GYF, Bierman R, Beardsley LNP, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338:423-28.
61. 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*. 2012;325.
62. Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(7):453-9.
63. Ripabelli G, Grasso GM, Del Riccio I, Tamburro M, Sammarco ML. Prevalence and genotype identification of human papillomavirus in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Molise, Central Italy. *Cancer Epidemiol*. 2010; 34(2): 162-7.
64. Lewis, MJ. A situational analysis of cervical cancer in Latin America and the Caribbean. Washington, D.C: PAHO; 2004.
65. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, Garcia PJ, Pérez G. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008; 26(Suppl 11): L16-36.
66. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 110(3 Suppl 2): S4-7.

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 de la neoplasia cervical en mujeres. Estoy dispuesta a participar en este estudio, responderé con honestidad todas las preguntas que me sean realizadas.

La Dra. _____

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 del sujeto

Firma del Investigador

