

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CIEGO DE ÁVILA.**



**Título:** Factores de riesgo asociados a la neoplasia intracervical en féminas del área de salud de la policlínica de Majagua.

**Autora:** Dra. Dayanny Díaz García

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

Ciego de Ávila  
2019

POLICLÍNICO DOCENTE “DOÑA EMILIA GONZÁLEZ”

MAJAGUA

CIEGO DE ÁVILA

**Título:** Factores de riesgo asociados a la neoplasia intracervical en féminas del área de salud de la policlínica de Majagua.

**Autor:** Dra. Dayanny Díaz García.

Aspirante a especialista en Primer Grado en Medicina General Integral.

**Tutora:** Dra. Wilda Pérez Reina.

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 factores de riesgo analítico retrospectivo de casos y controles con el objetivo de establecer la asociación existente entre factores de riesgo y la neoplasia intracervical en mujeres pertenecientes al área de salud del policlínico de Majagua en Ciego de Ávila, durante el período comprendido desde marzo de 2018 a marzo de 2019. El universo estará constituido por 42 y la muestra por 19 féminas mayores de 18 años con diagnóstico previo de neoplasia intracervical a través de la prueba citológica y/o colposcopia. Se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas. El periodo intergenésico corto, los antecedentes patológicos personales de infección vaginal, la ocurrencia del primer coito antes de los 15 años y el hábito de fumar, se presentaron todos en franca minoría en la muestra de estudio, todo lo contrario que el embarazo en la adolescencia y la ingestión de anticonceptivos orales con mayoría referida en los dos grupos de estudio. Ninguna de las variables analizadas como factores de riesgo, se presentó correlacionada a la neoplasia intracervical, por lo que queda demostrado estadísticamente que en la población de la cual se extrae la muestra, no son estos los factores de riesgo que están influyendo en la incidencia de la mencionada entidad.

**Palabras clave:** Neoplasia intracervical, factores de riesgo, adolescencia.

# ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Páginas</b>
▪ <b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
▪ <b>Objetivos.....</b>	<b>4</b>
▪ <b>Marco teórico.....</b>	<b>5</b>
▪ <b>Método.....</b>	<b>16</b>
▪ <b>Análisis y discusión de los resultados.....</b>	<b>20</b>
▪ <b>Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
▪ <b>Referencias bibliográficas.....</b>	
▪ <b>Anexos</b>	

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la enfermedad que produce más muertes entre 5 y 49 años. A partir de los 50 años, es la segunda causa luego de las enfermedades cardíacas. Uno de cada 5 fallecimientos ocurre por esta causa, el cáncer cervicouterino constituye uno de los tumores malignos más conocidos en cuanto a su epidemiología, patogenia e historia natural, este persiste como importante causa de muerte en todo el planeta y afecta a miles de mujeres en América Latina, África y Asia, fundamentalmente en países como la India, donde se registran hasta 25 000 muertes al año debido a esta entidad clínica<sup>1,2</sup>.

El cáncer cervicouterino es un proceso anarcoproliferativo celular que se caracteriza por pérdida de la estratificación del epitelio y la polaridad de sus células; hay hiperchromacia, mitosis anormales y pleomorfismo celular. Es el más frecuente del aparato genital femenino y ocupa el segundo lugar en frecuencia de cáncer en la mujer precedido por el de mama<sup>1</sup>.

A nivel mundial, el cáncer cervicouterino (CC) se ha convertido en los últimos años en el cáncer más común en la mujer, diagnosticándose cerca de 500.000 nuevos casos cada año<sup>1,2</sup>. En Cuba es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer con una tasa de mortalidad de 8,5 por 100.000 mujeres<sup>3</sup>.

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 CC y 30.000 muertes, representando 16 y 13 % del total del mundo, respectivamente<sup>2</sup>.

Entre 2005 y 2009, la OMS y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer participaron en la realización de programas de prevención y control del cáncer cervicouterino a base de la IVAA, seguida de la crioterapia cuando era posible, en seis países africanos: Malawi, Madagascar, Nigeria, la República Unida de Tanzania, Uganda y Zambia. Hasta la fecha se han sometido a tamizaje más de 20 000 mujeres y actualmente la IVAA forma parte del tamizaje cervicouterino en 17 programas nacionales o regionales<sup>4</sup>.

Estadísticas y datos de servicios hospitalarios muestran que cada año aproximadamente 1 de cada 1 000 féminas con las edades de 30 a 54 años, en América Latina y el Caribe, presentan cáncer de cuello uterino y requieren de hospitalizaciones prolongadas, por lo que empeoran las situaciones familiar y social <sup>3-6</sup>.

De manera general, en Latinoamérica la tasa de incidencia de este carcinoma es de 20,5 por cada 100 000 mujeres, del cual Chile ha notificado la mayor, con 30 por 100 000 anualmente. En Guanacaste, Costa Rica, la referida tasa fue de 32,5 por 100 000 mujeres en 1997. 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 CC es el de 45-64 años con 942 defunciones seguido por el de 25-44 con 478 muertes <sup>4</sup>.

Las tasas estandarizadas de mortalidad más altas por ese tipo de tumor las presentan Haití, Nicaragua y Bolivia. En México se refiere una mortalidad por esta afección de 16 por cada 100 000 mujeres y en Venezuela se le ha indicado como la principal causa de muerte por neoplasia maligna en este sexo. Por otra parte, Grecia ha informado la menor tasa con 1,3 por 100 000 féminas <sup>4</sup>.

Cada año en el mundo se presentan alrededor de 500 000 casos nuevos de cáncer cervical y casi 274 000 mujeres mueren por su causa, aproximadamente el 85 % de ellas en países pobres. Su incidencia es particularmente alta en América Latina y el Caribe (33.5 por 100 000 mujeres) <sup>7,8</sup>. Se ha observado una mayor incidencia de neoplasias en mujeres con pocos recursos económicos y bajo nivel educativo. La tasa de incidencia estandarizada por edad indica una diferencia de más de 7 puntos entre los países desarrollados y las naciones en vías de desarrollo <sup>2</sup>.

Los países en desarrollo sopesan sus opciones para encontrar la mejor forma de prevenir el cáncer cervicouterino. El tamizaje sigue siendo la mejor inversión para afrontar el cáncer del cuello uterino. Cuba se encuentra en segundo lugar

en mujeres de 20 a 30 años, luego del cáncer de mama, y su incidencia es de un 21%<sup>9-13</sup>.

En Cuba cada año se diagnostica de 20.000 a 25.000 nuevos casos de cáncer y se estima que en el próximo año serán diagnosticados más. En nuestra provincia hay estudios realizados en poblaciones específicas donde la incidencia es de un 15% a partir de las edades de 30 años de edad sin embargo en nuestro municipio ha sido pobremente abordado este tema se ha visto una incidencia de 5% en estudio realizado en 2009; en población mayor de 25 años de edad no han sido abordadas otras edades es decir no se ha indagado en la incidencia de este tipo de cáncer en mujeres menores de 25 años observándose por parte de médicos y enfermeras el incremento en la aparición de cáncer cervicouterino en edades cada vez más tempranas<sup>13-15</sup>. Se observa un aumento significativo en la aparición de la enfermedad en pacientes cada vez más jóvenes observándose que han fallado los mecanismos de promoción y prevención de salud por parte de la atención primaria constituyendo esto un problema de gran envergadura que interesa a profesionales de la salud como a la población haciéndose necesario tomar medidas al respecto para de esta forma tratar los factores de riesgo y elevar los índices de salud poblacional, ya que esta entidad preocupa no solo a médicos de familia sino a internistas ,ginecólogos etc.<sup>13-19</sup>.

En nuestro municipio Majagua esto se ha convertido un gran problema que ha llamado la atención de los trabajadores de salud, principalmente la aparición de nuevos casos en féminas menores de 25 años, lo cual en este año en estudio se recogen 42 casos sin tener en cuenta las mujeres que se atienden fuera de la provincia. La inexistencia de un estudio sobre factores de riesgo y la aparición de la neoplasia cervical en nuestro medio es de vital importancia, lo cual contribuye a determinar el comportamiento de prevención de posibles complicaciones en este tipo de pacientes en el municipio Majagua, lo cual permitiría determinar la orientación terapéutica eficazmente implementada, donde se podrá protocolizar su empleo.

**Problema:** Se desconocen los posibles factores de riesgo asociados a la aparición de la neoplasia intracervical en pacientes pertenecientes al área de salud de la policlínica de Majagua en Ciego de Ávila.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Evaluar la asociación existente entre los factores de riesgo y la aparición de neoplasia intracervical en mujeres pertenecientes al área de salud de la policlínica de Majagua en Ciego de Ávila.

### **Objetivos específicos:**

- 1- Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas.
- 2- Evaluar la posible asociación entre factores de riesgo y la aparición de la neoplasia cervical en la población de estudio.
- 3- Evaluar la intensidad del riesgo por exposición a la neoplasia cervical.

## 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 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 <sup>20-22</sup>.

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 <sup>22,23</sup>.

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 <sup>24-29</sup>.

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 <sup>30</sup>.

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% <sup>30</sup>.

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 <sup>30</sup>.

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% <sup>30</sup>.

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 <sup>31</sup>.

La mayor parte del tiempo, el cáncer cervical inicial es asintomático. Los síntomas que se pueden presentar abarcan <sup>32</sup>: 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 <sup>32,33</sup>: 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.

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 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 <sup>34,35</sup>.

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 <sup>34,35</sup>.

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 <sup>34,35</sup>.

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% <sup>34,35</sup>.

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 <sup>34,35</sup>.

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 <sup>34,35</sup>.

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 <sup>34,35</sup>.

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 <sup>36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

Condición Socioeconómica Y Cultural: Existen datos controversiales respecto a la asociación entre CC 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 CC, 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 <sup>37-40</sup>.

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 <sup>41</sup>.

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 <sup>38-41</sup>.

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 <sup>38-41</sup>.

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<sup>38-41</sup>.

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<sup>42-44</sup>.

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<sup>42-44</sup>.

Se asocian Factores relacionados con la reproducción: 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<sup>32-36</sup>.

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<sup>32-36</sup>.

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<sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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 <sup>32-36</sup>.

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) <sup>32-36</sup>.

El tamizaje para detección temprana: 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 <sup>32-36, 41</sup>.

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 <sup>45,46</sup>.

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 <sup>45,46</sup>.

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 <sup>45,46</sup>.

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 <sup>45,46</sup>.

El riesgo de tener un cáncer, 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 <sup>28,29</sup>.

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 <sup>29</sup>.

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 aún 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 de la neoplasia cervical 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 al área de salud de la policlínica de Majagua 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 factores de riesgo y la neoplasia intracervical en mujeres pertenecientes al área de salud del policlínico de Majagua en Ciego de Ávila, durante el período comprendido desde marzo de 2018 a marzo de 2019. De esta forma, se realizó un estudio sobre factores de riesgo que realmente han actuado en los casos (pacientes) que fueron diagnosticados con la enfermedad en cuestión.

### **Definición del universo y muestra de estudio.**

El universo estará constituido por 42 féminas mayores de 18 años con diagnóstico previo de neoplasia intracervical a través de la prueba citológica y/o colposcopia, durante el periodo en que se enmarcó el estudio y que pertenezcan al área de salud de Majagua en Ciego de Ávila. La muestra de casos fue conformada por 19 mujeres por cumplir con los criterios de inclusión y exclusión

### **Criterios de inclusión:**

1. Mujeres diagnosticadas con neoplasia cervical (NIC I, II), dispensarizadas como tal en los consultorios médicos.
2. Mujeres aptas física y mentalmente y que den su consentimiento para participar en el estudio (ver anexo I).

### **Criterios de exclusión:**

1. Mujeres que presenten diagnóstico previo de neoplasia cervical o cáncer de cérvix (NIC III, IV).
2. Mujeres que se trasladen de la provincia en el periodo de estudio.

**Definición de casos:** Mujeres con diagnóstico de neoplasia cervical a través de la prueba citológica y/o colposcopia.

**Definición de control:** Mujeres que independientemente de su estado de salud no presenten manifestación clínica de neoplasia cervical al examen citológico.

Para la selección del grupo de control se seleccionó un control por caso, teniendo en cuenta para el mismo como criterio de pareo, pertenecer al área de salud en estudio (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.

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 diagnósticos.

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 comparó con similar frecuencia entre un grupo de individuos libres de la presencia de enfermedad, grupo que denominaremos “controles”.

### **Métodos de obtención de información**

Para la obtención de la información se confeccionó una planilla de vaciamiento (fuente de información primaria) () ver anexo II, validada según criterios de expertos del departamento de MGI del área de salud en cuestión, que recogió las variables de interés. Además se consultó las historias clínicas de las pacientes y en caso de dudas la autora de la investigación consultó las bases de datos del área de salud en cuestión.

### **Métodos del nivel empírico:**

Se empleó la revisión de documentos oficiales que favoreció la aclaración de los sesgos de información de la presente investigación.

En correspondencia al problema de investigación que se pretende generalizar, se estructuró la presente investigación desde una perspectiva cuantitativa. Se procesaron estadísticamente los datos obtenidos buscando generalizar la información que describe las manifestaciones de los factores de riesgo de las

neoplasias intracervicales. 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	
Periodo intergenésico corto	Cualitativa nominal Dicotómica	Si No	Según tiempo entre un parto y otro.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
APP de infecciones vaginales	Cualitativa nominal Dicotómica	Si No	Según datos recogidos en cuestionario.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Primer coito antes de los 15 años	Cuantitativa continua	Si No	Según datos recogidos en cuestionario	Media y desviación estándar
Embarazo en la adolescencia	Cualitativa nominal Dicotómica	Si No	Según datos recogidos en cuestionario	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Hábito tabáquico	Cualitativa Nominal dicotómica	Si No	Según datos recogidos en cuestionario	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Ingestión de anticonceptivos orales	Cuantitativa continua	Si No	Según ingestión de tabletas anticonceptivas.	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 describir la relación entre la presencia de factores de riesgo y la neoplasia cervical 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.

### **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 del policlínico de Majagua en Ciego de Ávila. Para la participación de las pacientes en el estudio fue obligatoria la obtención del consentimiento informado de las mismas.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Mujeres según grupo de estudio y periodo intergenésico corto. Majagua, Ciego de Ávila. 2019.

Periodo intergenésico corto	Grupo de estudio				Total	
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%	No.	%
Expuesta	3	15,8	2	10,5	5	13,2
No expuesta	16	84,2	17	89,5	33	86,8
Total	19	100,0	19	100,0	38	100,0

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

p= 1,000

Fuente: cuestionario.

La tabla 1 muestra la distribución de féminas según el diagnóstico de neoplasia intracervical y el antecedente de parto con periodo intergenésico corto.

Se pudo observar que sólo 5 de las participantes en el estudio referían el antecedente de involucrarse en una gestación con menos de 2 años del parto anterior, para un 13,2% del total. De las cuales 3 se encontraban entre los casos para el 15,8% de estos y 2 entre los controles de los que representaron el 10,5%.

La exposición analizada presentó porcentajes muy semejantes entre los grupos y por esta causa no se encontró relación estadística significativa.

Uno de los aspectos que más se vinculan con la existencia de neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano es la exposición a estrógenos; por esta razón, el periodo intergenésico corto se le considera un factor de riesgo importante debido a la persistencia estrogénica durante este periodo, de la misma manera al uso prolongado de anticonceptivos orales se le atribuye el mismo riesgo. Sin embargo, los mecanismos químicos y bioquímicos específicos por los cuales los estrógenos o progestágenos pudieran contribuir a la aparición de una lesión neoplásica no se encuentran a la fecha establecidos. Al respecto, en la experiencia internacional se acepta que los estrógenos, en una línea celular, podrían transactivar el genoma viral del virus del papiloma humano promoviendo su oncogenicidad. Una explicación a estos procesos neoplásicos es que los estrógenos activan la expresión de los oncogenes E5, E2 (y a través de éste E6 y E7) coexistentes en el genoma

del virus del papiloma humano provocando así la posterior progresión neoplásica <sup>47</sup>.

Benia W, Tellecha G<sup>37</sup> en su estudio obtuvo resultados similares no demostrando el periodo intergenésico corto como un factor de riesgo asociado.

Tabla 2. Mujeres según grupo de estudio y APP de infecciones vaginales.

APP de infecciones vaginales	Grupo de estudio				Total	
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%	No.	%
Expuesta	4	21,1	4	21,1	8	21,1
No expuesta	15	78,9	15	78,9	30	78,9
Total	19	100,0	19	100,0	38	100,0

La tabla 2 muestra la distribución de mujeres según la positividad a cáncer de cérvix y los antecedentes referidos de infecciones vaginales.

Se pudo observar que solo 8 de las mujeres indicaron antecedentes de infección vaginal lo que representó un bajo 21,1% del total con distribuciones porcentuales idénticas en ambos grupos de estudio (4 casos y controles para un 21,1% en cada grupo), hecho por el cual no se realizó ningún proceder estadístico al considerarlo totalmente innecesario.

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) <sup>29</sup>.

Aquilar- Perez y col <sup>48</sup>, 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.

Tatti S.<sup>53</sup> en un estudio realizado en Argentina en el año 2015 demostró resultados iguales a los arrojados en el presente estudio ya que las mujeres con riesgo de contraer cáncer de cérvix presentaron antecedentes de infecciones vaginales.

Tabla 3. Mujeres según grupo de estudio y primer coito antes de los 15 años.

Primer coito antes de los 15 años	Grupo de estudio				Total	
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%	No.	%
Expuesta	5	26,3	3	15,8	8	21,1
No expuesta	14	73,7	16	84,2	30	78,9
Total	19	100,0	19	100,0	38	100,0

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

p= 0,691

La tabla 3 muestra la distribución de mujeres según el grupo de estudio de pertenencia y la referencia de practicar el primer coito antes de los 15 años de edad.

Se presentaron 8 mujeres con dicha referencia que al igual que en el cuadro 2, representaron el 21,1% del total, esta vez con 5 de ellas entre los casos para un 26,3% de estos y 3 entre los controles en los que representaron el 15,8%. A pesar de presentar mayoría porcentual entre los controles, las diferencias resultaron tan pequeñas que no ofrecieron un resultado significativo de la prueba aplicada por lo que el mencionado antecedente de relación sexual precoz, no se comportó como indicador de riesgo de enfermar por cáncer de cérvix en la muestra de estudio.

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<sup>48-51</sup>.

Lucía Salazar<sup>49</sup>, 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.

En un estudio realizado en México por Aquilar- Pérez y Col <sup>54</sup>, este presenta 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.

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 <sup>50-52</sup>.

Tabla 4. Mujeres según grupo de estudio y embarazo en la adolescencia.

Embarazo en la adolescencia	Grupo de estudio				Total	
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%	No.	%
Expuesta	14	73,7	9	47,4	23	60,5
No expuesta	5	26,3	10	52,6	15	39,5
Total	19	100,0	19	100,0	38	100,0

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

p= 0,184

La tabla 4 muestra la distribución de pacientes según el grupo de estudio y el antecedente de gestación en etapa adolescente.

Se pudo observar que 23 de las participantes refirieron el mencionado embarazo en la adolescencia para un 60,5% del total, con mayoría del grupo de casos en el que se presentaron 14 para un 73,7% de este mientras que entre los controles se observaron 9 del que representaron el 47,4%.

A pesar de presentar un porcentaje casi el doble entre los casos, estas diferencias no resultaron significativas, por lo que pudieron ocurrir debido al

azar y no a la acción de dicho antecedente sobre la aparición del cáncer en estudio.

Lucía Salazar <sup>49</sup>, reportan en su estudio que la edad del primer embarazo está ligado estrechamente a la aparición de neoplasias intracervicales con alta significación estadística ( $p < 0.05$ ).

Woodman CBJ, Collin S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Bierman R, Beardsley, Kjaer SK, Paull G, Svare EI, Sherman ME, <sup>55-57</sup> no coincidieron en su estudio con nuestros resultados al plantear que mientras más corta sea la edad del primer embarazo más probabilidad existe de desarrollar la presencia de cáncer de cérvix.

Uno de los aspectos que más se vinculan con la existencia de neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano es la exposición a estrógenos; por esta razón, al embarazo se le considera un factor de riesgo importante debido a la persistencia estrogénica durante este periodo, de la misma manera al uso prolongado de anticonceptivos orales se le atribuye el mismo riesgo. Sin embargo, los mecanismos químicos y bioquímicos específicos por los cuales los estrógenos o progestágenos pudieran contribuir a la aparición de una lesión neoplásica no se encuentran a la fecha establecidos. Al respecto, en la experiencia internacional se acepta que los estrógenos, en una línea celular, podrían transactivar el genoma viral del virus del papiloma humano promoviendo su oncogenicidad <sup>51</sup>.

Tabla 5. Mujeres según grupo de estudio y hábito tabáquico.

Hábito tabáquico	Grupo de estudio				Total	
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%	No.	%
Expuesta	2	10,5	2	10,5	4	10,5
No expuesta	17	89,5	17	89,5	34	89,5
Total	19	100,0	19	100,0	38	100,0

La tabla 5 muestra la distribución de participantes en el estudio según sus grupos de estudio por diagnóstico de cáncer de cérvix y el antecedente referido de fumadora.

Se pudo observar que solo 4 de las mujeres referían el antecedente del dañino hábito para un 10,5% del total, con distribuciones idénticas entre los grupos de estudio observándose 2 en cada uno para igual porcentaje de 10,5%.

Al no observar diferencias porcentuales, tampoco se realiza cálculo estadístico a estos datos por resultar un proceder innecesario igual que en la tabla 2.

El efecto del tabaquismo ha sido bien argumentado en muchos estudios casoscontroles, mostrando una moderada y significativa asociación con el CC. Reportes actuales de la literatura internacional muestran que el riesgo que representa este factor en la aparición del CC está relacionado con la intensidad, la duración o la cantidad de cajetillas de cigarrillos por años. El hecho de haberse detectado nicotina y/o otros carcinógenos presentes en el tabaco, en el mucus cervical de fumadoras corrobora la hipótesis de la posible acción sinérgica entre el cigarro y la infección por PVH para el desarrollo de lesiones premalignas de alto grado y el CC. Algunos autores sugieren que la exposición al tabaco puede afectar la habilidad del hospedero para mantener una respuesta inmune local efectiva contra la infección viral, partiendo del hecho, según lo reportado en la literatura, de que el hábito de fumar puede reducir el número de células de Langerhan y otros marcadores de función inmunológica <sup>37,50</sup>.

Estudios similares realizados por los autores Martínez M, Francisco <sup>57</sup> Javier. Nössal GJV <sup>58</sup> demostraron resultados que coincidieron con el estudio en cuestión.

Tabla 6. Mujeres según grupo de estudio e ingestión de ACO.

Ingestión de anticonceptivos orales	Grupo de estudio				Total	
	Casos		Controles			
	No.	%	No.	%	No.	%
Expuesta	17	89,5	19	100,0	36	94,7
No expuesta	2	10,5	0	0,0	2	5,3
Total	19	100,0	19	100,0	38	100,0

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

p= 1,000

La tabla 6 muestra la distribución de pacientes según el diagnóstico de neoplasia intracervical y la ingestión manifiesta de anticonceptivos orales.

Se pudo observar que la gran mayoría de las féminas presentaban este antecedente con una cifra de 36 que representaron el 94,7% del total, 17 de ellas entre los casos para el 89,5% y 19 entre los controles en los que representaron el 100,0%.

Los porcentajes observados en ambos grupos resultaron semejantes, por lo cual no se demostró diferencias significativas en la prueba utilizada y la mencionada ingestión de anticonceptivos se presentó independiente de la ocurrencia de cáncer de cérvix en la muestra de estudio.

Lucía Salazar <sup>49</sup>, refiere en su estudio que en los casos por grupos de edad y consumo de anticonceptivos orales, se encontró que la mayor frecuencia estaba en el grupo de los 29-37 años, tanto para casos con métodos anticonceptivos como sin éstos, con alta relación estadística entre el consumo de anticonceptivos y la coexistencia de virus del papiloma humano, esta concluye que con la existencia de infección con el virus del papiloma humano y aplicación del método de regresión lineal y multivariación, se encontraron estadísticamente significativos los siguientes parámetros: número de parejas sexuales, edad del primer embarazo y altamente significativa la utilización de anticonceptivos orales como método de planificación familiar.

Aquilar- Pérez y Col <sup>54</sup> reportan un estudio sin relevancia estadísticas resultados que coinciden con nuestro trabajo.

## **CONCLUSIONES**

El periodo intergenésico corto, los antecedentes patológicos personales de infección vaginal, la ocurrencia del primer coito antes de los 15 años y el hábito de fumar, se presentaron todos en franca minoría en la muestra de estudio, todo lo contrario que el embarazo en la adolescencia y la ingestión de anticonceptivos orales con mayoría referida en los dos grupos de estudio. Ninguna de las variables analizadas como factores de riesgo, se presentó correlacionada a la neoplasia intracervical, por lo que queda demostrado estadísticamente que en la población de la cual se extrae la muestra, no son estos los factores de riesgo que están influyendo en la incidencia de la mencionada entidad, por lo que con el incremento de esta entidad entre las féminas menores de 25 años sería de suma importancia la realización de la prueba citológica una vez iniciadas las relaciones sexuales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Manual de normas y procedimientos para el control del cáncer de cuello uterino. Washington, DC: OPS, 2002:1-8.
2. Ricardo Rigor O, Pérez Carballés F, Perea Corral J, Fernández Sacasas J, Fernández Mirabal J. Medicina general integral. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 2003; t 4:21-32.
3. Camacho Carr K, Sellors JW. Cervical Cancer Screening in Low Resource Settings: Natural History of Cervical Cancer. <[http://www.medscape.com/viewarticle/484034\\_5](http://www.medscape.com/viewarticle/484034_5)> [consulta: 21 abril 2017].
4. World Health Organization. Control of cancer of the cervix uteri. Bull World Health Organ 1986; 64(4):607-18. [consulta: 16 abril 2017].
5. Rigol Ricardo O. Obstetricia y ginecología. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2004.
6. Durán Cala MI. Cáncer cervicouterino. Comportamiento de algunos factores clínico epidemiológicos en un área de salud. <<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2444/15/Cancer-Cervicouterino.-Comportamiento-de-Algunos-Factores-Clinico%96Epidemiologicos-en-un-Area-de-Salud>> [consulta: 16 octubre 2017].
7. Romero T. Panorama epidemiológico del cáncer en América Latina. Gómez Sánchez M. Medicina paliativa en la cultura latina. Madrid: Aran, 2002.
8. United Nations Children's Fund. Guidelines for monitoring the availability and use of obstetric service. New York: UNICEF. <[http://www.childinfo.org/files/maternal\\_mortality\\_finalgui.pdf](http://www.childinfo.org/files/maternal_mortality_finalgui.pdf)> [consulta: 21 abril 2017].
9. Romero T, Gray J, Camacho R, Chacón M, Colad. Evaluación de la eficacia de una estrategia basada en métodos educativos para desarrollar conductas promotoras y preventivas en la lucha contra el cáncer en Cuba. Mención Forum Nacional de ciencias y técnicas. CD Memorias del Evento. 2003.

10. Menezes J. The low incidence of cervical cancer in Jewish women: Has the puzzle finally been solved? *IMAJ* 2014; 5:120-23.
11. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, *et al.* Epidemiology evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute.* 85(12):958-64. <<http://www.mcgill.ca/files/cancerepi/JNCI85-958.pdf>> [consulta: 21 abril 2017].
12. Lewis Merle J. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington, DC: OPS, 2004.
13. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Guía Latinoamericana contra el cáncer. Ciudad de La Habana: INOR, 2003.
14. Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, Severi G, Creasman W, Shepherd J, *et al.* Carcinoma of the cervix uteri. En Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Biostatistics.* 2011; 3:63-74.
15. Zhang Z. Trichomonas Vaginales and cervical cancer. A prospective study in China department of Epidemiology and Biostatistics, New York, USA. *Epidemiology.* July 2014; 5(4):325-32.
16. Chirengi ZM, Rusakaniko S, Kirumbi L, Ng Walli EN, Makerta Tlebere P, Kagwas, *et al.* Situation analysis for cervical cancer diagnosis and treatment for cervical cancer diagnosis and treatment in East, Central and southern Africa country. *Bulletin of the World Health organization.* 2008; 79(2):127-32.
17. Fernández Gorro Lt, Lence Anta J, Cabezas Cruz, Romero T, Camacho R. Evaluación del programa de cáncer del cuello de útero en Cuba *Bol Oficina Sanitaria Panamericana* 2005; 12 (6): 567-76.
18. Valdez Álvarez O. Tratamiento conservador de la neoplasia intraepitelial cervical. *Revista Cubana de Obstetricia y ginecología* 2007, 23 (2) (3): 86-90.
19. Cabezas E, Rodes S, y Valdés S: Edad del inicio de las relaciones sexuales y carcinoma de cuello. *Rev. Cubana de Obstet. Ginecol.* 1985; 11 (1): 97-103.

20. Bosch F X et al: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2007; 55: 244-65. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/>
21. Vik M, Pukkala E, Nieminen P, Hakuma M. Gynecological infections and risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncol* 2008, 39 (1): 71-5.
22. Haddad N, da Silva MB. Mortalidade por neoplasmas em mulheres em idade reprodutiva - 15 a 49 anos - no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 47:221-30.
23. 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.
24. 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.
25. 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, IARC Press, Lyon, 2017. Disponible. <http://www-dep.iarc.fr/>
26. 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.
27. 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>.
28. Parkin D M, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2017; 24: 3:11-25.
29. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. 2014, Vol III. IARC Scientific Publication N° 155:002:27.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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. *Rev Med Uruguay* 2015; 16:101-16.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Lorant V, Boland B, Humblet P, Deliege D. Equity in prevention and health care. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:510-6.
  41. Hasenyager C. Knowledge of cervical cancer screening among women attending a university health center. *J Am Coll Health* 1999; 47:221-4.
  42. Gómez DE, Alonso DF. *Introducción a la Oncología Molecular*. Editora ECSA; Argentina 1998.

43. 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.
44. 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.
45. Nonenmacher B, Breitnebach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biología molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Pública* 2015; 36:59-100.
46. 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.
47. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, Britton RC, Gaitan E. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Inter J Epidemiol* 2015; 19:4-11.
48. 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.
49. Lucía Salazar E. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Tatti S. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. *Panamericana.* Argentina. 2015, pp 57-87, 284-288.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Martínez M, Francisco Javier. 2014. Epidemiología del Cáncer de Cuello Uterino. Monografías. Disponible: <http://www.mografias.com/epidemiologia/cancer-de-cuellouterino.html>.
59. Nössal GJV. The basic components of the immune system New England. Journal of Medicine 1987; 316: 1320-1325.

## **ANEXOS**

### **Anexo I.**

#### **Acta Consentimiento Informado**

Compañero (a) Paciente:

Por este medio le comunicamos a Ud. que ha sido escogida para la realización de una investigación donde usted será el objeto de estudio factores de riesgo que inciden en la aparición de la neoplasia intracervical. Esperamos su ayuda y facilitación de los medios de información.

Si desea usted participar en el estudio exponga aquí su consentimiento:

Yo \_\_\_\_\_ he tenido contacto con la Dra. Dayanny Díaz García y el resto del equipo de investigadores que me han explicado todos los aspectos relacionados con el estudio; he podido hacer preguntas y aclarar todas mis dudas acerca del mismo, recibiendo respuestas satisfactorias.

Comprendo que mi participación es voluntaria, que puedo retirarme cuando lo desee del mismo, sin que sea necesario explicar las causas y sin afectar las relaciones con los médicos que me atienden y para expresar libremente mi conformidad de participar en el estudio firmo el siguiente modelo.

Nombre y Apellidos de la paciente \_\_\_\_\_

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

**Anexo II.**

**Planilla de recogida de datos**

Fecha: \_\_\_\_\_

**Datos Generales:**

**Nombre:**

\_\_\_\_\_

**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Dirección Particular:**

\_\_\_\_\_

**Municipio:** \_\_\_\_\_ **Provincia:**

\_\_\_\_\_

**Casos** \_\_\_\_\_ **Controles** \_\_\_\_\_

**Variables de factores de riesgo:**

Periodo intergenésico corto:

\_\_\_\_\_ Si  
\_\_\_\_\_ No

APP de infecciones vaginales:

\_\_\_\_\_ Si  
\_\_\_\_\_ No

Primer coito antes de los 15 años:

\_\_\_\_\_ Si  
\_\_\_\_\_ No

Hábito tabáquico:

\_\_\_\_\_ Si  
\_\_\_\_\_ No

Ingestión de anticonceptivos orales:

\_\_\_\_\_ Si  
\_\_\_\_\_ No