

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE ÁVILA
HOSPITAL PROVINCIAL
“ANTONIO LUACES IRAOLA” CIEGO DE ÁVILA

Título: Factores pronósticos y neoplasia Intraepitelial cervical en féminas con VPH atendidas en el Hospital Provincial Docente de Ciego de Ávila.

Tesis en opción al título de especialista en 1er grado en
Obstetricia y Ginecología

Autora: Dra. Leslie Castillo Pérez

2018

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE ÁVILA
HOSPITAL PROVINCIAL
“ANTONIO LUACES IRAOLA” CIEGO DE ÁVILA

Título: Factores pronósticos y neoplasia Intraepitelial cervical en féminas con VPH atendidas en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

Tesis en opción al título de especialista en 1er grado en
Obstetricia y Ginecología.

Autora: Dra. Leslie Castillo Pérez. Aspirante a especialista de 1er grado en Obstetricia y Ginecología en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila

Tutora: Dr. Gisel Díaz Díaz. Especialista de 1er grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor auxiliar en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila

2018

“Al enfermo se le deben proporcionar los cuidados posibles de los cuales pueda sacar un beneficio saludable”.

San Juan Pablo II.

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 tutor y asesor, por su ayuda incondicional.
- A mis profesores, que han contribuido en mi formación como residente.
- A mi abuela, 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 mi hijo por ser la principal inspiración.

A todos: **MUCHAS GRACIAS.**

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de casos y controles, el cual tuvo como objetivo evaluar la asociación entre factores pronósticos y neoplasia Intraepitelial cervical en féminas con VPH atendidas Hospital Provincial de Ciego de Ávila, en el periodo comprendido de junio de 2015 a junio de 2018. El universo de trabajo quedó conformado por 40 mujeres con presencia de VPH y con diagnóstico de cáncer cervicouterino a través de la prueba citológica y la colposcopia. Se utilizó la técnica Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas, para la comparación de medias en variables cuantitativas la prueba U de Mann-Whitney cuando las variables no sigan una distribución normal. Predominaron las adultas jóvenes entre los 25 y 35 años representando un 63%. Del total el 88.8% presento vaginitis. Más de la mitad de las mujeres iniciaron relaciones sexuales antes de los 15 años y fumaron con distribuciones muy semejantes en ambos grupos de estudio representando un 68.8% y un 61.3% respectivamente. Igualmente homogénea resultó la distribución en cuanto a la ingestión de anticonceptivos orales siendo un 42.5% y a la referencia de más de tres parejas en el último año con 35.0%. Alrededor de la mitad de las féminas referieron de dos a tres legrados para un 56.3% e igual cantidad de partos para un 48.8% sin diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Palabras claves: Factores pronósticos, cáncer de cérvix, lesiones precursoras.

ÍNDICE

<i>Contenido</i>	<i>Páginas</i>
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	5
▪ Marco teórico.....	6
▪ Método.....	16
▪ Análisis y discusión de los resultados.....	21
▪ Conclusiones.....	30
▪ Referencias bibliográficas.....	31
▪ Anexos.....	37

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un importante problema de salud a nivel mundial. Bajo esta denominación se agrupan un gran número de enfermedades las cuales comparten una serie de características adquiridas como son: escape, invasividad y metastización, lo que le da una gran autonomía de crecimiento. Es una enfermedad que ha padecido el hombre desde épocas remotas y aún 70 siglos después sigue sin ser controlada ni conocida en su totalidad (1).

En Cuba cada año se diagnostican de 20,000 a 25,000 nuevos casos de cáncer y se estima que en el 2010 serán diagnosticados 30,000. El cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país para todos los grupos de edad desde 1958 y la primera en los grupos de edades entre 15 y 64 años. Cada año fallecen entre 15,000 y 17,000 personas por cáncer, que representan el 21,4 % del total de todas las causas. En Cuba el cáncer de cérvix (CC) 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 4to en mortalidad con una tasa cruda de 7,50 por cada 100,000 (1).

Los papilomas virus humanos (PVHs) 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 1907 (2), al trasmitirlas 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 cérvix (3-5).

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente. (6,7) Se considera que la infección persistente por virus de alto riesgo (VPH-AR) es un factor determinante en el desarrollo de cáncer cervicouterino (6,8-10). A nivel mundial se reportan 630 millones de persona 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 del alto riesgo en el 99% de los carcinomas cervicales siendo los más frecuentes el 16,18, 45 y 31 (6,7).

Los virus del papiloma humano se han dividido en dos grupos, el primero asociado con riesgo alto para el desarrollo de cáncer cervicouterino que incluyen los genotipos: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82 y el segundo grupo con bajo potencial carcinógeno que incluyen los genotipos: 6, 11, 40, 43, 44, 54, 61, 72 y 81 (6,7,8).

Existen factores predisponentes de infección por virus del papiloma humano entre los que se encuentran la edad, el tabaquismo, el inicio temprano de relaciones sexuales, el número de parejas sexuales, circunstancias hormonales como el embarazo y uso de anticonceptivos orales (11).

Se ha encontrado que la transcripción de E6 y E7 (oncogenes-VPH) se incrementa en respuesta a hormonas esteroideas (estrógenos y progesteronas), dado que estas se encuentran elevadas durante la gestación, algunos estudios consideran al embarazo como factor de riesgo para infección por virus del papiloma humano, sin embargo hasta el momento no existe evidencia que los cambios durante la gestación modifiquen la prevalencia o persistencia de las infecciones por virus del papiloma humano. (10,12).

La mayoría de las infecciones por virus del papiloma humano son transitorias con una duración media entre 12 y 24 meses para virus de alto riesgo y la mitad de tiempo para virus de bajo riesgo, las infecciones por virus del papiloma humano 16 son las que representan duraciones más prolongadas (11). Los casos con persistencia de detección de DNA viral constituyen el grupo de alto riesgo para progresión neoplásica. El DNA viral se detecta en 20-50% de las lesiones de bajo grado y en 70 a 90% en las de alto grado. Si el virus permanece en forma latente, una mujer que parece haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al virus del papiloma humano. (8,10).

La prevalencia de infección por virus del papiloma humano alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%, más alta entre mujeres jóvenes (7, 8, 13,14). La experiencia que se tiene con respecto a citologías anormales y alteraciones colposcópicas e pacientes es limitada, los cambios fisiológicos que el embarazo ejerce sobre el cérvix hacen su estudio más complejo (7,8). Conociendo que el cáncer de cérvix es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada, sin embargo actualmente el número de pacientes jóvenes con diagnóstico de LEIAG y cáncer cervicouterino está en aumento (8-10).

Dado que la mayoría de las mujeres en riesgo de desarrollar una neoplasia Intraepitelial cervical o cáncer de cérvix están en edad de concebir, el embarazo constituye un momento oportuno para realizar estudio a las mujeres que de otra manera no se someterían a examen rutinario pero que si solicitan atención prenatal. El Papanicolaou, así como la colposcopia durante esta etapa tiene varias funciones, como identificar a aquellas mujeres con riesgo de desarrollar una neoplasia (pacientes con VPH alto riesgo positivo). Aquellas con citología anormal y VPH positivo, que serán evaluadas por colposcopia para identificar lesiones de manera oportuna e implementar un tratamiento a la brevedad de las lesiones que preceden al cáncer cervicouterino (13).

Aunque la citología cervical ha contribuido a la reducción de la morbimortalidad por cáncer cervicouterino, su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es baja (55.4%) en comparación con la determinación de VPH – AR con sensibilidad de hasta el 96.6% aunque con especificidad baja (14).

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 virus del papiloma humano de alto riesgo en mujeres, con esto fomentar la detección oportuna de cáncer cervicouterino, identificar las mujeres con alto riesgo de desarrollar neoplasia Intraepitelial e incrementar nuestra experiencia en el estudio integral de esta población efectuándoles también una citología de alta calidad utilizando una colposcopia (14,15).

El virus del papiloma humano asociado a la incidencia del cáncer cervicouterino en la sociedad actual constituye uno de los problemas de salud en la medicina, así como el manejo terapéutico asociado a esta patología, que representa uno de los problemas más difíciles en la medicina moderna. El propósito de la presente investigación es evaluar algunos aspectos sobre los factores de riesgo que inciden en la presencia del virus del papiloma humano en el cáncer así como las características clínicas y evolutivas en pacientes con esta patología a los cuales se les realice colposcopia en el servicio de ginecología del Hospital provincial de Ciego de Ávila, lo que permitirá implementar programas de intervención eficaces en la prevención de factores de riesgo del cáncer cérvico y permitirá el uso correcto y eficaz en la profilaxis de este problema de salud, además permitirá establecer la asociación existente el virus del papiloma humano y la neoplasia Intraepitelial cervical.

Problema: Se desconoce la relación entre factores pronósticos y neoplasia Intraepitelial cervical en féminas con virus del papiloma humano atendidas en el Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar la asociación entre factores pronósticos y neoplasia Intraepitelial cervical en féminas con virus del papiloma humano atendidas Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

- 1- Caracterizar la muestra según edad y variables clínicas y epidemiológicas.
- 2- Identificar la correlación entre aspectos epidemiológicos, como factores pronósticos en pacientes con virus del papiloma humano y la presencia de cáncer de cérvix en estas pacientes.
- 3- Evaluar la intensidad del riesgo por exposición a dichos factores pronósticos.

Hipótesis: El diagnóstico de cáncer de cérvix y la observación en función del tiempo de la presencia o no de factores pronósticos del mismo, pudiese demostrar el papel de estos últimos en la génesis del mencionado cáncer en mujeres con diagnóstico de virus de papiloma humano pertenecientes al Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

MARCO TEÓRICO

El concepto de precursores del cáncer cérvico uterino se remonta al final del siglo XIX, cuando se reconocieron zonas de cambios epiteliales atípicos no invasores en muestras de tejidos adyacentes a cánceres invasores. El término carcinoma in situ (CIS) se introdujo en 1932 para denotar las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin interrumpir la membrana basal (13).

Históricamente los papilomavirus fueron agrupados junto con los poliomavirus para formar la familia Papovaviridae. Este término es derivado de las dos primeras letras de los nombres de los virus que fueron agrupados inicialmente para formar esta familia: Papilomavirus de conejo, Poliomavirus de ratón y Virus vacuolante de simio. Los virus agrupados de esta manera compartían ciertas propiedades como son la talla pequeña, el virión desnudo, la cápside icosaédrica, el genoma formado por ADN circular de doble cadena covalentemente cerrado y el núcleo como sitio de multiplicación. En la actualidad los virus del papiloma humano son considerados como una subfamilia dentro de la familia Papovaviridae (13).

El genoma de los virus del papiloma humano puede ser dividido para su estudio en tres segmentos de tallas diferentes. La región de control (LCR, del inglés long control región) o región no codificadora (RNC), representa aproximadamente un 10 % del genoma. Los genes tempranos (E, del inglés early) y tardíos (L, del inglés late) son codificados aproximadamente por el 50 y el 40 % del genoma, respectivamente. Los genes L codifican para las proteínas que componen la cápside viral mientras que los genes E codifican proteínas con una variedad de funciones regulatorias (13).

Los genes E6 y E7 codifican proteínas con funciones estimulantes del crecimiento celular, estos representan un papel importante en la carcinogenicidad del virus, por lo que algunas autores los denominan oncogenes. El E6 es uno de los primeros genes tempranos expresados durante una infección por virus del papiloma humano. La proteína E6 es capaz de alterar el ambiente celular

haciéndolo más adecuado para la producción de nuevas partículas virales. La misma actúa bloqueando la apoptosis a través de la degradación de la p53 (16).

La E6 también puede retener la p53 en el citoplasma, bloqueando su translocación al núcleo y de esta forma inhibir su función reguladora, independientemente de la degradación. La proteína E7 presenta la mayor actividad transformante entre las proteínas oncogénicas de los virus del papiloma humano. Se ha demostrado que se asocia con las proteínas supresoras de tumores de la familia del retinoblastoma (Rb), haciendo que se pierda la capacidad reguladora de esta proteína supresora. (16).

Estudios epidemiológicos indican que la infección por virus del papiloma humano es transmitida principalmente por contacto sexual con pareja infectadas tanto en cérvix, vagina, vulva, pene, epitelio anal, etc. La verruga genital, considerada la enfermedad venérea más difundida a nivel mundial, es producida por este virus. Diversos reportes de la literatura muestran que en mujeres jóvenes se observa una tendencia positiva entre el número creciente de compañeros sexuales y el incremento de la prevalencia de la infección genital por virus del papiloma humano. (15,17). La infección en la cavidad oral de tipos de PVHs genitales y tipos asociados a papilomatosis laríngea pueden estar relacionados con el contacto oral-genital (18).

El virus del papiloma humano (HPV) es el principal agente causal de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y del cáncer de cuello uterino. Se han detectado más de 100 tipos de HPV, de los cuales, aproximadamente 40 tipos infectan la mucosa cervical. Estos son clasificados como bajo riesgo oncogénico (LR-HPV) o alto riesgo oncogénico (HR-HPV), basado en asociaciones epidemiológicas conocidas. El grupo de HR-HPV comprende los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 que son detectados en más del 95% de los casos de carcinoma cervical (6,7).

El tipo viral infectante es considerado como el factor más importante en la patogenia del CIN y del cáncer de cuello uterino. Entre los HR-HPV, estudios realizados en varios países por la International Agency for Research on Cancer

(IARC), demostraron que el HPV-16 es el más prevalente en la mucosa cervical, siendo detectado en el 50 a 60% de los casos de cáncer cervical, seguido del HPV-18 detectado en el 14% de los casos (8,12).

Por otro lado, han sido descriptos otros factores externos o cofactores que favorecen la adquisición de infección por virus del papiloma humano y el desarrollo de las lesiones precancerosas como: edad menor a 30 años, número de parejas sexuales, inicio temprano de relación sexual, multiparidad, hábito de fumar, el uso por tiempo prolongado de anticonceptivos orales, entre otros, los cuales, pueden duplicar o triplicar el riesgo de desarrollar lesiones pre-neoplásicas y cáncer en mujeres infectadas con HR-HPV (19-21).

El conocimiento de la etiología viral del cáncer de cuello uterino, ha permitido desarrollar métodos de prevención primaria y secundaria como la vacunación contra HPV y pruebas de cribado basadas en la detección de DNA HPV respectivamente (22).

El Paraguay, según datos del Globocan 2008, ocupa el séptimo lugar en incidencia de cáncer de cuello uterino en América Latina y el Caribe, con una tasa estimada de 35/100.000 mujeres, presentando una tasa de mortalidad de 16,6/100.000 mujeres, con 864 nuevos casos al año y una mortalidad anual de 407 mujeres. La planificación de aplicación de medidas de prevención primaria y secundaria puede ser ampliamente beneficiada a partir de conocimientos sobre la prevalencia de tipos específicos de HPV, edad, de mujeres sin y con lesiones de cuello uterino (9).

Como se conoce, los principales pasos involucrados en la carcinogénesis cervical incluyen la infección por virus del papiloma humano, la persistencia del virus por un cierto período de tiempo, progresión a pre-cáncer y la invasión. Etapas de retroceso son posibles incluyendo la eliminación de la infección por el virus así como la regresión de la lesión pre-maligna. Para la progresión y la invasión es necesaria la persistencia de al menos un tipo oncogénico. Afortunadamente la mayoría de las infecciones por virus del papiloma humano son transitorias y desaparecen espontáneamente en un período de 7 meses a 2 años (23,24).

Algunos aspectos de la infección influyen en el riesgo de desarrollar el cáncer de cérvix como son: Tipo de PVH, el tipo 16 es el de mayor riesgo entre los oncogénicos e inclusive dentro del tipo 16 hay variantes que son más importantes en la carcinogénesis. Carga viral: a mayor carga viral aumenta el riesgo de transformación. Característica del hospedero, en especial comportamiento sexual, así como el sistema inmunológico (26).

Estudios epidemiológicos muestran las mayores tasas de infección por PVH entre las mujeres comprendidas en el grupo de 15-24 años aproximadamente, el pico mayor de NIC III se encuentra alrededor de los 30 años, con un período de duración de la progresión de 7 a 10 años, aunque pueden haber progresiones más rápidas y el paso de pre-malignas a cáncer puede durar alrededor de 10 años, para lo cual es necesario la integración viral (15,27).

Es conocido que el PVH es el principal agente etiológico del cáncer cérvico uterino y su lesión precursora NIC III. Sin embargo, la infección por estos virus no parece ser suficiente para causar CC, mientras que la presencia de otros factores tanto exógenos como endógenos pueden incrementar en asociación con el virus el riesgo de desarrollar esta enfermedad (28).

Estos factores pueden ser clasificados en tres grupos: Factores del hospedero, el cual incluye comportamiento sexual y la paridad, el status hormonal, factores genéticos y otros relacionados con la respuesta inmunitaria de la paciente. Factores medio-ambientales o exógenos (uso de contraceptivos orales (OCs), tabaquismo, dieta, trauma cervical, y coinfecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y otros agentes de transmisión sexual). Factores del virus: el tipo viral, coinfección con otros tipos y variantes, carga viral e integración (28).

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 de los PVHs, y el

hecho de infectarse con estos virus en etapas tempranas de la adolescencia, hace que esta zona esté en contacto por un tiempo prolongado con las proteínas oncogénicas de los PVHs (28).

El efecto del tabaquismo ha sido bien argumentado en muchos estudios casos controles, 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 otros carcinógenos presentes en el tabaco, en el mucus cervical de fumadoras corrobora la hipótesis de la posible acción sinérgica entre el cigarrillo y la infección por PVH para el desarrollo de lesiones premalignas de alto grado y el CC (29).

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 (30-32).

Aunque el cáncer cérvico-uterino se relaciona con un amplio rango de edad, la mayor incidencia se ubica en mujeres entre los 50 y 60 años de edad. En el grupo de los 30 a 44 años es la tercera causa de muerte y una de las diez primeras en cualquier grupo de edad hasta los 64 años. Por el contrario, las lesiones de la neoplasia intraepitelial cervical ocurren en mujeres jóvenes menores de 40 años, con vida sexual activa y con múltiples factores de riesgo. Entre éstos, los más estudiados y que tienen trascendencia en el surgimiento de este padecimiento son: tabaquismo, nivel socio-económico bajo, múltiples compañeros sexuales, inicio temprano de la vida sexual activa y multiparidad (33-35).

Así mismo, se ha encontrado una relación muy estrecha entre la neoplasia intraepitelial cervical y las infecciones virales del cuello uterino, como el virus del

herpes genital tipo II (VHG-2) y la infección por virus del papiloma humano, implicado en la patogenia de la región anogenital (33-35).

El uso de anticonceptivos orales se ha considerado un factor con implicaciones en el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical e, incluso, varios investigadores han observado relación estrecha entre la anticoncepción oral y el cáncer cérvico-uterino, atribuyéndoseles un papel muy importante en la carcinogénesis cervical y en la transformación oncogénica del ADN viral. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con estas conclusiones; por ejemplo, La Vecchia y su grupo no encontraron relación alguna entre el uso de anticonceptivos orales y la neoplasia intraepitelial cervical, sobre todo cuando se correlacionaron con paridad o grado de aborto. (33-35).

El cuello uterino es regulado por hormonas que poseen receptores específicos para estrógenos y progesterona, por lo que la existencia de dichas proteínas en el epitelio escamoso, dependiendo de la fase del ciclo menstrual en que se encuentre, pudieran promover la proliferación celular e integración del ADN viral al genoma celular, con la subsiguiente expresión de sus oncogenes (33-35).

La citología fue introducida en 1928 por George N Papanicolaou, para la valoración de material celular del cérvix y vagina con vista al diagnóstico del carcinoma cervical. Papanicolaou en 1954 diseñó la primera nomenclatura para la notificación de los resultados de la prueba citológica cervical. Incluía 5 clases basándose en el grado de certeza de la presencia de células malignas. (31).

El término displasia se introdujo a fines de los años cincuenta para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el CIS. La displasia se agrupó en tres categorías: leve, moderada y severa, según el grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. En 1968 Richart introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. La NIC se dividió en los grados 1, 2 y 3. NIC I correspondía a la displasia leve, NIC II a la displasia moderada y NIC III a la displasia grave y al CIS (31).

En los años 80 fueron reconociéndose cada vez más alteraciones anatomopatológicas como la atipia coilocítica o condilomatosa asociada con la infección por virus del papiloma humano. Los coilocitos son células atípicas con una cavitación o halo perinuclear en el citoplasma, que indica cambios citopáticos debidos a la infección por el PVH. En la nomenclatura citológica actual, el sistema BETHESDA de 1988, denomina a la atípica coilocítica y al NIC I como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y al NIC II y NIC III como lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Se consideró que las lesiones de alto grado eran precursoras ciertas del cáncer invasor (32).

En general el tratamiento del virus del papiloma humano se basa en: Eliminación física de la lesión, la cual puede ser por métodos químicos o por cirugía. Terapia antiviral e inmunomoduladora. En cuanto a la vacuna, la importancia y vigencia de este tema exige continuar profundizando en la etiopatogenia de esta enfermedad con vistas a incrementar las opciones de tratamiento y acciones de salud más efectivas con el objetivo de disminuir la mortalidad por esta causa (36-38).

Los tratamientos más usados en la actualidad son: Imiquimod en crema al 5% aplicada tres veces por semana durante 16 semanas. La tasa de éxito es hasta de 80%. Es importante evaluar la frecuencia de la aplicación local en niñas y adolescentes, ya que el medicamento puede causar erosión, más que en la mujer adulta. La crema de 5 fluoracilo (5 FLU) ha dado muy buenos resultados en esta población; aplicada tres veces por semana es eficaz hasta en el 90% de los casos. La podofilina tiene la ventaja de ser más barata; sin embargo, su eficacia es menor: varía de 50 a 80%. (36-38).

El ácido tricloroacético de aplicación semanal se usa menos en adolescentes; es de gran utilidad en la embarazada, pero debe ser aplicada por el médico. Los tratamientos aplicados por la propia paciente sólo deben prescribirse en adolescentes cumplidas y debe explicarse cuidadosamente la forma de aplicación (36-38).

Tratamiento quirúrgico: Cuando la lesión no mejora o avanza a pesar del tratamiento en un lapso de seis meses, se debe contemplar la posibilidad de un tratamiento quirúrgico. El láser de CO₂ es el ideal en adolescentes, ya que es un método más preciso, destruye menos tejido sano y puede usarse en sitios de difícil acceso. En nuestro medio el costo elevado es una desventaja. Otras alternativas son la electrodissección o la crioterapia. En condilomas recurrentes se debe realizar biopsia y descartar enfermedades que comprometan el sistema inmune. El seguimiento debe ser a largo plazo por el riesgo de recurrencia y el de evolución hacia cáncer (38).

Se debe realizar una citología cervical anualmente en adolescentes con vida sexual activa. En caso de no haber iniciado vida sexual, el tamiz para descubrir lesiones cervicales será el convencional (Papanicolaou anual, colposcopia).

Son muy importantes los consejos en esta época de la vida: señalar el riesgo de contagio a pesar de no haber lesiones evidentes en el compañero sexual. Se debe fomentar el uso obligado del preservativo; la importancia de referir a la pareja en caso de lesiones visibles en área genital; se debe promover evitar el tabaquismo y otras adicciones (38-40).

La citología de base líquida y las pruebas moleculares para detección del virus del papiloma humano, han cambiado los lineamientos de tamizado y abordaje de pacientes con citología cervical anormal; se requieren algunas recomendaciones específicas en el caso de adolescentes. En la historia natural del VPH con pruebas moleculares el tiempo promedio para la aparición de una lesión clínicamente detectable es de 13 meses (40).

En adolescentes sanas, con sistema inmune intacto, la infección tiene una tasa elevada de resolución espontánea, por lo cual actualmente se recomienda sólo la observación sin tratamiento en lesiones de bajo grado; sin embargo, existen aunque en menor proporción, adolescentes con riesgo para progresión a cáncer cervical. Estudios controlados con placebo muestran que sin tratamiento, las lesiones remiten a los tres meses hasta en el 40% de los casos; sin embargo, en

algunas adolescentes se observan recurrencias y progresión de la enfermedad (40).

En estas pacientes es importante buscar intencionalmente signos de abuso sexual y se deben documentar datos importantes, como tiempo de evolución de las lesiones, vía de nacimiento (parto o cesárea) y presencia de lesiones similares en familiares y contactos (40).

El momento para iniciar las pruebas de tamizado de cáncer cervical en adolescentes es motivo de controversia. Los estudios de adolescentes muestran que el índice de citologías cervicales anormales varía entre 3 y 17%, según los criterios de inclusión. Los estudios longitudinales con pruebas moleculares negativas en adolescentes que adquirieron la infección, indican que se requieren cuando menos 36 meses para desarrollar una lesión intraepitelial de alto grado de predisposición a malignidad. Sumado a esto, el cáncer cervical en mujeres menores de 21 años es excepcional. (41-45)

De acuerdo a evidencias recientes (ATLS Triage study ASCUS/LSIL), se recomienda iniciar la citología cervical tres años después de la primera relación sexual. Existen circunstancias especiales, para no retrasar la citología cervical temprana; tal es el caso de adolescentes con antecedente de abuso sexual; de las enfermedades que comprometen el sistema inmune (SIDA, diabetes juvenil, lupus eritematoso sistémico); de pacientes bajo tratamiento inmunosupresor (trasplante renal) (41-45).

No se debe pasar por alto el riesgo de otras enfermedades de transmisión sexual y conductas de riesgo que favorecen su transmisibilidad, por lo que se recomienda iniciar las revisiones clínicas con un enfoque preventivo a partir de los 13 años de edad. Es importante tomar en cuenta que los resultados falsos negativos del Papanicolau son hasta del 40% y es indispensable que se realice anualmente o cada dos años si se hace citología en base líquida (nueva técnica con mayor sensibilidad) (41-45).

Como resultado de las pruebas modernas de detección y el mejor conocimiento de la historia natural de la infección por VPH, el abordaje y tratamiento de las

lesiones cervicales se ha modificado sustancialmente en los últimos años. En la actualidad, se recomienda iniciar las pruebas de tamizado tres años después del inicio de la vida sexual activa; el manejo conservador en lesiones de bajo riesgo (NIC 1) y en pacientes seleccionadas con lesiones intraepiteliales de alto riesgo (NIC 2) (45).

Es importante no perder de vista al grupo de mayor vulnerabilidad para adquirir la infección y con mayor riesgo de persistencia y progresión de la enfermedad, en las cuales el seguimiento debe ser temprano. El rápido desarrollo de las vacunas aplicadas en la adolescencia será la clave para la reducción del número de pacientes con cáncer cervical y sus precursores (45).

El propósito de este estudio es determinar las características clínicas-epidemiológicas y los tipos de HPV presentes en mujeres con citología positiva al VPH, con el propósito de proporcionar datos que contribuyan a fortalecer las políticas y protocolos en el marco del programa de prevención de cáncer de cuello uterino. Dado el gran número de pacientes con riesgos contraer el VPH y por ende cáncer cervicouterino, corresponde necesariamente a la atención primaria y al médico en general, efectuar el diagnóstico precoz, hacer intervención temprana y decidir cuándo remitir ginecólogo (45).

En esta primera etapa, el plan de acción consiste precisamente en identificar los factores de riesgo identificados 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 (45).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de casos y controles, el cual tuvo como objetivo evaluar la asociación entre factores pronósticos y neoplasia Intraepitelial cervical en féminas con VPH atendidas Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el periodo comprendido de junio de 2015 a junio de 2018.

Universo y muestra

El universo de trabajo quedó conformado por 40 mujeres con presencia de VPH, y que presenten diagnóstico de cáncer cervicouterino a través de la prueba citológica y la colposcopia realizada en la consulta de patología de cuello del Hospital Provincial de Ciego de Ávila, durante la fecha antes mencionada. Se trabajó con la totalidad del universo por cumplir con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix, dispensarizadas como tal en los consultorios médicos y que son atendidas en la consulta provincial de patología de cuello.
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 se trasladen de la provincia en el periodo 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 (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 denomina "controles".

Definición de casos: Mujeres con virus del papiloma humano y que presenten diagnóstico de cáncer de cérvix a través de la prueba citológica y/o colposcopia.

Definición de control: Mujeres con virus del papiloma humano y que no presenten diagnóstico de cáncer de cérvix al examen citológico y/o colposcopia.

Para la selección del grupo de control se seleccionó un control por caso, teniendo en cuenta para el mismo como criterio de pareo, la edad (todos las que se encuentren en la misma edad con diferencia de dos años) y lugar de residencia (lo más cercano posible al lugar de residencia del caso).

Métodos de obtención de información.

Se procedió a la ejecución del diseño trazado con anterioridad para la investigación. Para la obtención de la información se realizó revisión de documentos oficiales, se seleccionó la base de datos perteneciente al departamento de estadística y del registro del departamento de patología del cuello del Hospital Provincial Docente "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila; para facilitar la obtención de la información se confeccionó una ficha de vaciamiento, que recogió las variables de interés (ver anexo II).

En correspondencia al problema de investigación que se pretende generalizar, a continuación, se estructuró la presente investigación desde una perspectiva

cuantitativa. Se procesaron estadísticamente los datos obtenidos buscando generalizar la información que a través de un muestreo holístico incluya a todas las mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix, en la que se busca la relación causal entre la presencia de VPH y las variables clínico- epidemiológicas.

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	De 25 a 35 años De 36 a 45 años De 46 a 55 años De 56 a 65 años	Según años cumplidos.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Vaginitis	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según datos recogidos en cuestionario.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Cervicitis	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según datos recogidos en cuestionario.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Edad de primer coito	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según acto sexual realizado antes de los 15 años.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Número de partos	Cuantitativa discreta	Ninguno 1 parto De 2 a 3 partos 4 o más partos	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
Interrupción de embarazo	Cualitativa nominal politómica	De cero a un legrado De dos a tres legrados Más de tres legrados	Según años cumplidos al momento del primer parto	Número y porcentaje según grupos de pertenencia

Ingestión de ACO	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 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 pronósticos 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 para la comparación de medias en variables cuantitativas la prueba U de Mann-Whitney para el caso de que las variables no sigan una distribución normal, se realizó el cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo.

Aspectos éticos

Este proyecto de investigación está en correspondencia con las regulaciones establecidas en la declaración de Helsinki (Somerset West, República de Sudáfrica; octubre de 1996).

Se pidió a todas las encuestados seleccionadas su consentimiento para participar en el estudio. Se explicó el carácter voluntario, se insistió en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de las participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que cada fémina leyó, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado.

Se sostuvo una interacción justa y benéfica con los pacientes. Siguiendo de esta forma los principios de Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Distribución del grupo de estudio según edad de las pacientes atendidas en el Hospital Provincial Antonio Luaces de Ciego de Ávila. 2018.

Edad	Grupo de estudio				Total		*p
	Casos		Controles		No.	%	
	No.	%	No.	%			
De 25 a 35 años	35	87,5	16	40,0	51	63,8	0,000
De 36 a 45 años	5	12,5	9	22,5	14	17,5	
De 46 a 55 años	0	0,0	11	27,5	11	13,8	
De 56 a 65 años	0	0,0	4	10,0	4	5,0	
Total	40	100,0	40	100,0	80	100,0	

*U de Mann-Whitney

La tabla 1 muestra la distribución de participantes según edades y el grupo de estudio de pertenencia.

Se pudo observar que predominaron las edades comprendidas entre 25 y 35 años, con 51 participantes lo que representa el 63,8% del total, presentándose 35 de estos en el grupo portador de la enfermedad para un 87,5% en el mismo y 16 resultaron sanos con un 40,0% en este último grupo. Le siguen las edades de 36 a 45 años con 14 participantes para un 17,5% del total. El grupo menos representado fue el de 56 a 65 años con 4 participantes para un 5,0%, todos en el grupo de controles.

Las diferencias porcentuales observadas resultaron estadísticamente significativas según la prueba utilizada.

En un estudio similar realizado por Mendoza y colaboradores (46), este observó una asociación entre la edad menor a 30 años y la infección por HPV, en concordancia con estudios anteriores de Sanjosé et al.; Lewis MJ; Almonte et al.; Castellsague X; que observaron que la infección por HPV ocurre en mayor frecuencia en mujeres menores de 30 años, sugiriendo que es debido a que las

mujeres jóvenes que se encuentran en el periodo de mayor actividad sexual, exponiéndose así a adquirir infección por HPV. La edad es un factor a tener en cuenta siempre en la dinámica de toda patología, fundamentalmente porque en muchos casos nos ayuda a identificar los grupos más expuestos y focalizar la atención y recursos de manera más efectiva (47-50).

El modo en que se distribuye la frecuencia de infección de HPV según la edad difiere en mayor o menor medida de un país o región a otro. En este estudio la frecuencia de HPV fue disminuyendo al aumentar la edad, presentando un ligero aumento en mujeres de 60 años o más, a pesar del bajo número de mujeres estudiadas en este último rango etáreo. Se han ensayado distintas hipótesis para tratar de explicar este tipo de curva. La disminución de frecuencia alrededor de los 30 años de edad puede deberse a que el 80 a 90% de estas mujeres por debajo de los 30 años ya han iniciado sus relaciones sexuales y han sido expuestas a infección por HPV, desarrollando una inmunidad natural, la cual permite eliminar la infección en un periodo de aproximadamente 24 meses. Es interesante mencionar, que el 10 a 20% de mujeres que poseen una infección persistente tienen mayor riesgo de desarrollar una lesión si no son diagnosticadas y tratadas correctamente (47,49, 51-52).

Tabla 2. Distribución del grupo de estudio según infecciones de transmisión sexual.

ITS	Grupo de estudio				Total		*p
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Vaginitis	33	82,5	38	95,0	71	88,8	0,157
Cervicitis	13	32,5	14	35,0	27	33,8	1,000

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

La tabla 2 muestra la distribución de participantes según el grupo de estudio y la presencia de infecciones de transmisión sexual.

Se pudo observar que 71 de las participantes presentaron vaginitis para un 88,8% del total, de las cuales 33 se presentaron en el grupo de casos para el 82,5% de este y 38 en el grupo de controles del que representaron el 95,0%, estas diferencias porcentuales observadas no resultaron significativas según el resultado de la prueba estadística aplicada.

La cervicitis se presentó en solo 27 pacientes para un bajo 33,8% del total, con distribuciones casi idénticas en ambos grupos de estudio en los que se presentaron 13 pacientes entre los casos y 14 entre los controles representando el 32,5% y el 35,0% respectivamente con distribuciones homogéneas según prueba estadística.

Tabla 3. Distribución del grupo de estudio según edad de primer coito <15 años.

Edad de primer coito <15 años	Grupo de estudio				Total		*p
	Casos		Controles		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Sí	24	60,0	31	77,5	55	68,8	0,148
No	16	40,0	9	22,5	25	31,3	
Total	40	100,0	40	100,0	80	100,0	

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

La tabla 3 muestra la distribución de pacientes según el grupo de estudio de pertenencia y la referencia o no a comenzar las relaciones sexuales antes de los 15 años.

Se pudo observar que 55 de las participantes referían el inicio de las relaciones sexuales antes de los 15 años de edad para un 68,8% del total, con mayoría en ambos grupos de estudio presentando 24 casos para el 60,0% de estos y 31 controles que representaron el 77,5% de este último grupo.

Al analizar el resultado de la prueba estadística utilizada se encontró que el inicio precoz de la actividad sexual no se relacionó con los grupos 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 de los PVHs, y el hecho de infectarse con estos virus en etapas tempranas de la adolescencia, hace que esta zona esté en contacto por un tiempo prolongado con las proteínas oncogénicas de los PVHs (53-55).

Tabla 4. Distribución del grupo de estudio según hábito tabáquico.

Hábito tabáquico	Grupo de estudio				Total		*p
	Casos		Controles		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Sí	21	52,5	28	70,0	49	61,3	0,169
No	19	47,5	12	30,0	31	38,8	
Total	40	100,0	40	100,0	80	100,0	

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

La tabla 4 muestra la distribución de pacientes según el grupo de estudio de pertenencia y la referencia de fumar o no en el presente o pasado cercano.

Se pudo observar que 49 de las participantes fumaban para un 61,3% del total, con mayoría en ambos grupos de estudio presentando 21 casos para el 52,5% de estos y 28 controles que representaron el 70,0% de este último grupo.

Al analizar el resultado de la prueba estadística utilizada se encontró que nocivo hábito no se relacionó con los grupos de estudio.

El efecto del tabaquismo ha sido bien argumentado en muchos estudios casos controles, 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 cigarrillo 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 (56,57).

Tabla 5. Distribución del grupo de estudio según ingestión de anticonceptivos orales y número de parejas sexuales.

Anticonceptivos orales y parejas sexuales	Grupo de estudio				Total		*p
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Ingestión de ACO	19	47,5	15	37,5	34	42,5	0,497
Más de tres parejas sexuales en el último año	15	37,5	13	32,5	28	35,0	0,815

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

La tabla 5 muestra la distribución de participantes según el grupo de estudio y la ingestión de anticonceptivos orales, así como el número de parejas sexuales en el último año.

Se pudo observar que 34 de las participantes ingerían anticonceptivos orales para un 42,5% del total, de las cuales 19 se presentaron en el grupo de casos para el 47,5% de este y 15 en el grupo de controles del que representaron el 37,5%, estas diferencias porcentuales observadas no resultaron significativas según el resultado de la prueba estadística aplicada.

La referencia de más de 3 parejas sexuales en el último año fue referida por solo 28 pacientes para un bajo 35,0% del total, con distribuciones muy semejantes en ambos grupos de estudio en los que se presentaron 15 pacientes entre los casos y 13 entre los controles para el 37,5% y el 32,5% respectivamente con distribuciones homogéneas según prueba estadística.

De acuerdo a un estudio realizado por Lucía Salazar y colaboradores (54), esta refiere 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. En cuanto al grado de neoplasia intraepitelial cervical se encontró altamente significativo el uso de anticonceptivos orales y la coexistencia de virus del papiloma humano ($p < 0.0001$) RM = 3.4158 CI. Continua que, se 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.

Tabla 6. Distribución del grupo de estudio según número de abortos y partos.

Abortos y partos		Grupo de estudio				Total		*p
		Casos		Controles				
		No.	%	No.	%	No.	%	
Interrupción de embarazo	De cero a un legrado	8	20,0	10	25,0	18	22,5	0,786
	De dos a tres legrados	24	60,0	21	52,5	45	56,3	
	Más de tres legrados	8	20,0	9	22,5	17	21,3	
Número de partos	Ninguno	5	12,5	10	25,0	15	18,8	0,316
	1 parto	8	20,0	11	27,5	19	23,8	
	De 2 a 3 partos	23	57,5	16	40,0	39	48,8	
	4 o más partos	4	10,0	3	7,5	7	8,8	

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

La tabla 6 muestra la distribución de pacientes según número de interrupciones de gestaciones realizadas y la cantidad de partos presentados.

Se pudo observar que la mayoría de las participantes presentaban de 2 a 3 legrados con 45 de ellas para un 56,3% del total, 24 de ellas en el grupo de casos para el 60,0% y 21 en el de controles del que representaron el 52,5%, el resto de las distribuciones también se presentaron muy semejantes para ambos grupos, por lo que las diferencias no resultaron significativas según el resultado de la prueba estadística utilizada.

El número de partos predominante resultó de 2 a 3 partos, con 39 de las participantes en este rango para un 48,8% del total, de las cuales 23 correspondían al grupo de casos para el 57,5% y 16 al de controles del que representaron el 40,0%, el resto de las distribuciones también se presentaron muy semejantes para ambos grupos, hecho este que condicionó que no se presentara un resultado significativo.

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. 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 (58).

CONCLUSIONES

Predominaron las adultas jóvenes con porcentaje de esta significativamente mayor en el grupo de casos. La gran mayoría de las féminas habían presentado vaginitis, no ocurriendo así con las cervicitis, pero en ninguna de las dos se observaron diferencias significativas con la enfermedad en estudio. Más de la mitad de las mujeres iniciaron relaciones sexuales antes de los 15 años y fumaron con distribuciones muy semejantes en ambos grupos de estudio. Igualmente, homogéneas resultaron las distribuciones en cuanto a la ingestión de anticonceptivos orales y a la referencia de más de tres parejas en el último año. Alrededor de la mitad de las féminas referían de dos a tres legrados e igual cantidad de partos sin diferencias significativas entre los grupos de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Nacional del Cáncer. Incidencia de Cáncer en Cuba en el año 2006.
2. Ciuffo G. Immfesto positivo con filtrado di verruca vulgare. G. Ita. Venereal. 1907.48:12-17.
3. Bosch X, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2014;55: 244-65.
4. 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.
5. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz, N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer. 2013;88: 63-73.
6. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. Obstet Gynecol Clin N Am 2008; 35: 199217.
7. Tatti S. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Panamericana. Argentina. 2017, pp 57-87, 284-288.
8. Apgar B, Brotzman, Spitzer M. Colposcopía principios y práctica. ElsevierMasson. España 2ª Ed. 2009, pp: 21-34, 79 -100, 411-436.
9. 5. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. Cancerología 2014; 4: 205-216.
10. Bandyopadhyay S, Chatterje R. HPV viral load determination during pregnancy as a possible cervical cancer risk. J. Exp. Clin. Cancer Res 2016; 25: 29-38.
11. Hernández C, Smith J et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. Salud Pública Mex 2015;47: 423 -429.
12. Domza G, Gudleviciene Z, Povilas K et al. Human papillomavirus infection in pregnant women. Arch Gynecol Obstet 2010; 284: 1105 – 1112.

13. Fader A, Alward E, Chirico C et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi – institutional evaluation. 2013.
14. Literature review current through: Mar 2012. | This topic last updated: mar 13, 2017. <http://www.uptodate.com.pbidi.unam.mx:8080>
15. Aydin Y. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Gynecol Oncol* 2014;31(1):72-74.
16. Scheffner M, Huibregtse Jm, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*. 1993; 75:495-505.
17. Doman G. Human papillomavirus infection in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 284: 1105 -1112.
18. Castle P, Stoler M, Wright T et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV 18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. 2013.
19. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*; 361(9364):1159-67.
20. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13 541 women with carcinoma of the cervix and 23 017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2014; 118(6):1481–95.
21. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16 563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2014; 119: 1108–24.

22. Sherpa AT, Clifford GM, Vaccarella S, Shrestha S, Nygård M, Karki BS, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Nepal. *Cancer Causes Control*. 2014; 21(3):323-30.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2013; 127(12):2893-917.
24. Mendoza LP, Arbiza J, Paez M, Kasamatsu E, Castro A, Giménez G, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in Paraguayan women according to the severity of the cervical lesion. *J Med Virol*. 2013; 83(8): 1351-7.
25. 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*. 2014; 34(2): 162-7.
26. Bogaards JA, Xiridou M, Coupé VM, Meijer CJ, Wallinga J, Berkhof J. Model-based estimation of viral transmissibility and infection-induced resistance from the age-dependent prevalence of infection for 14 high-risk types of human papillomavirus. *Am J Epidemiol*. 2016; 171(7):817-25.
27. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis*. 2016; 35:276–82.
28. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2016; 43(4 Supple): S5-25.
29. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJ, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer*. 2016; 100(7):1191-7.
30. Mendoza Torres L, Páez M, Insaurrealde A, Rodriguez MI, Castro A, Kasamatsu E. Detection of high risk human papillomavirus cervical infections

- by the hybrid capture in Asunción, Paraguay. *Braz J Infect Dis*. 2016; 13(3): 203-6.
31. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2016; 11(11):1048-56.
 32. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2016;26 (Suppl 10): K1-16.
 33. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. Oral contraceptive and cancer. A review of the evidence. *Drugs Safety* 1996; 14:260-72.
 34. Salazar EL, Roman MA, González SJ. Progesterone receptor values in human papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Med Sci Res* 1997; 25:511-2.
 35. Nonogaki H, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Ozaki S, Ishikawa Y. Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the cervix. *Cancer* 1990; 66:2620-7.
 36. Perlman S, Nakajima S, Hertweek S. *Clinical Protocols in Pediatric and Adolescent gynecology*. Parthenon Publishing 2014; pp36-39.
 37. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2014;43: S12–S17.
 38. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment Guidelines MMWR 2016;51(No. RR6).
 39. Bacon J, Farnacoeur D, Goldfarb A, Breech L. Abnormal pap smears in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 16:157-66.
 40. Alan M. Direct medical cost for surgical and medical treatment of condylomata accuminata. *Arch Dermatol* 2016; 137:337-41.
 41. Szarewski A, Sasieni P. Cervical screening in adolescents at least do no harm. *Lancet* 2014; 354:1678-83.

42. Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. *J Pediatr Adolescent Gynecol* 2014; 17:303-311.
43. Solomon D, Davey D, Kurman R. The 2014 Bethesda System terminology for report results of cervical cytology. *JAMA* 2014; 287:2114-9.
44. Schiffman M, Adriansa M. ASCUS-LSIL triage study: design, methods, and characteristics of trial participants. *Acta Cytol* 2014; 44:726-42.
45. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ASCUS/LSIL triage study (ATLS): conclusions reaffirmed: response to a November 2001 Commentary. *Obstet Gynecol* 2014;(99):671-674.
46. Mendoza LP. et.al. Características clínico-demográficas y tipificación del virus de papiloma humano en mujeres paraguayas con citologías negativas para lesión escamosa intraepitelial. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, Vol. 10(1) Junio 2012: 46-55.
47. de 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.
48. Lewis, MJ. A situational analysis of cervical cancer in Latin America and the Caribbean. Washington, D.C: PAHO; 2004.
49. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, García 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.
50. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 110(3 Suppl 2): S4-7.
51. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, Van Den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2014;190(12):2077-87.
52. Bogaards JA, Xiridou M, Coupé VM, Meijer CJ, Wallinga J, Berkhof J. Model-based estimation of viral transmissibility and infection-induced resistance from

- the age-dependent prevalence of infection for 14 high-risk types of human papillomavirus. *Am J Epidemiol.* 2013; 171(7):817-25.
53. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer.* 2016; 119(11):2677-84.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and non-smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89:868-73.
 57. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 39:34-8.
 58. 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.

ANEXOS

Anexo I

Consentimiento de participación en el proyecto de investigación médica.

Servicio de Ginecobstetricia, Hospital Provincial

Ciego Ávila

El que suscribe: _____ doy mi conformidad para participar en la investigación sobre factores pronósticos y neoplasia intracervical en féminas con VPH atendidas en el Hospital Provincial Docente "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila. Para dar este consentimiento he obtenido una explicación amplia de la utilidad de la misma por la Doctora _____ quien me ha informado que:

Me han hecho saber que mi participación en el estudio es voluntaria y mi decisión de no aceptar la participación en el mismo no lesionará mis relaciones con los médicos de la atención primaria, los cuales continuarán brindándome asistencia médica eficiente.

Tengo el derecho a retirarme de la investigación cuando lo considere adecuado, sin explicación y sin afectar mis relaciones con el personal de salud.

Voluntariamente firmo este consentimiento junto con el médico que me proporcionó las explicaciones a los ____ días del mes de _____ de 201__.

Participante _____ Firma _____

Médico _____ Firma _____

Anexo II.

Planilla de recogida de datos

Fecha: _____

Datos Generales:

Nombre: _____

Edad: _____ **Teléfono:** _____

Dirección Particular: _____

Municipio: _____ **Provincia:** _____

Casos _____ **Controles** _____

Variables de factores de pronósticos:

Vaginitis:

_____ Si

_____ No

Cervicitis:

_____ Si

_____ No

Edad de primer coito <15 años:

_____ Bajo

_____ Medio

_____ Alto

Número de partos:

_____ Ninguno

_____ 1 parto

_____ De 2 a 3 partos

_____ 4 o más partos

Edad:

_____ De 25 a 35 años

_____ De 36 a 45 años

_____ De 46 a 55 años

_____ De 56 a 65 años

Constitución de la familia:

_____ Nuclear.

_____ Ampliada.

_____ Extendida

Ingestión de ACO:

_____ Si

_____ No

Hábito tabáquico:

_____ Si

_____ No

Interrupción de embarazo:

_____ De cero a un legrado

_____ De dos a tres legrados

_____ Más de tres legrados
