

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN-Managua
Facultad de Ciencias Médicas**



TESIS MONOGRAFICA

**Para optar al título de
Especialista en Obstetricia y Ginecología**

Perfil de riesgo de la infección por el virus del papiloma humano asociados a lesiones preinvasoras de cuello uterino en el Hospital Alemán Nicaragüense, durante Julio - Diciembre año 2013”

Autora: Dra. Tania Aracelly Avendaño Guinea
Residente de IV año Gineco-obstetricia

Tutor: Dr. Herbert Cesar Romero
Especialista en Ginecoobstetricia

Asesor: Dr. Francisco Tercero Madriz, M.D., Ph.D
Prof. Titular Dpto. Salud Pública. UNAN-León.

Managua, Marzo del 2014

OPINIÓN DEL TUTOR

La infección por el virus del papiloma humano es un problema de salud pública de la cual no escapa las mujeres nicaragüenses, la mortalidad por cáncer cervicouterino es una de las más alta de la región centroamericana teniendo esta enfermedad íntima relación con el VPH; a pesar de las acciones realizadas por el Ministerio de Salud, no se ha logrado un impacto importante en la reducción de las muertes por cáncer de cérvix en nuestra población. Los múltiples factores de riesgo, relacionados a la infección por el virus del papiloma humano en mujeres adolescentes encontrados en este estudio, es de preocupación ya que estas pueden en lo futuro desarrollar lesión precancerosa o hasta el cáncer.

La relevancia del presente estudio radica en identificar los factores de riesgo más frecuentes relacionado a este tipo de infección, esperando que estos sean tomados en cuenta para realizar estrategias a nivel local para reducir el número de casos nuevos del VPH y de esta manera contribuir a la disminución del cáncer cervicouterino.

Dr. Herbert A. César Romero
Esp. Ginecología-Obstetricia.

ÍNDICE

I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Antecedentes	4
IV. Justificación	10
V. Planteamiento del problema	11
VI. Objetivos	12
VII. Marco Teórico	13
VIII. Diseño Metodológico	51
IX. Resultados	57
X. Análisis de los Resultados	63
XI. Conclusiones	69
XII. Recomendaciones	70
XIII. Referencias	71
Anexos	79

- Anexo 1: Gráficos y Tablas de resultados
- Anexo 2: Ficha de recolección de datos

AGRADECIMIENTO

- Al personal médico y paramédico por suministrarme los libros de registros de las pacientes con lesiones tempranas.
- Al Departamento de Estadística y el personal por ayudar a facilitarnos los expedientes de la pacientes.
- Dr. Herbert Cesar por sus recomendaciones y conocimiento brindado para este Trabajo
- A mi asesor Dr. Francisco Tercero por su consejos otorgado en metodología

DEDICATORIA

- A mi Madre, que me ha acompañado aun en su ausencia física, el logro es para ella.
- A mi Padre por sus consejos, siempre dispuesto a ayudarme.

I.RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal durante Julio- Diciembre 2013 , de las paciente con citología anormal que acudieron a la clínica de lesiones tempranas del hospital alemán nicaragüense, con indicación de colposcopia, en la cual se les encontró lesiones premalignas de cuello uterino, con el objetivo de describir las características sociodemográficas, perfil de riesgo, y determinar porcentualmente los casos con lesiones preinvasoras, 70 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, encontrando que del total de pacientes con pruebas de Papanicolaou anormal con indicación de colposcopia durante el periodo de estudio el 48.6 % tuvo algún grado de lesión premalignas de cérvix por colposcopia. Las características sociodemográficas más frecuentemente encontradas en las pacientes con lesiones premalignas en el periodo de estudio fueron: mujeres entre los 31-40 años, acompañada, en sobrepeso, católica, con secundaria cumplida, de procedencia urbano y ama de casa. El perfil de riesgo de las pacientes con lesiones premalignas de cáncer cérvix durante el periodo de estudio fue: mujer con al menos 1 gestación previa y 2 partos vaginales anteriores, con inicio de vida sexual a los 16 años, usuarias de anticonceptivos, con antecedente de al menos 1 pareja sexual, con pareja actual o pasada con múltiples parejas sexuales, no fumadora. Se recomendó realizar brigadas de realización de Pap, charlas de educación sexual para postergar el inicio de vida sexual, y uso del preservativo para disminuir la probabilidad de infección por VPH, agilizar en el menor tiempo posible el resultado de la biopsia e Incorporar en lo futuro la vacuna cuadrivalente contra VPH a todas las mujeres adolescentes entre los 10-12 años de edad que no han iniciado vida sexual, sustentados en estudios de costo efectividad

II. INTRODUCCIÓN

La mortalidad mundial por cáncer cervicouterino pone de relieve las inequidades de nuestro tiempo en cuanto a riqueza, género y acceso a los servicios de salud. Las mujeres de todo el mundo están expuestas al VPH, pero son las mujeres del mundo en desarrollo las que, durante décadas, han tenido poco o ningún acceso a la detección y el tratamiento tempranos y mueren debido a las consecuencias de la infección por este virus. Hoy en día, el cáncer cervicouterino es el segundo cáncer más común en las mujeres del mundo en desarrollo y la principal causa de fallecimiento por cáncer en las mujeres de la mayoría de los países en desarrollo. Cada año, 500.000 mujeres desarrollan cáncer cervicouterino y cerca de 275.000 mueren a causa de esta enfermedad. La gran mayoría de estas defunciones **prevenibles** tienen lugar en los países en desarrollo, o en las comunidades desfavorecidas de los países ricos. Entre tanto, la enfermedad sigue avanzando, en parte debido al aumento de la esperanza de vida y al crecimiento de la población, se prevé que para el 2030 el cáncer cervicouterino cobrará la vida de más de 474.000 mujeres por año y se espera que más del 95% de estas defunciones tengan lugar en países de ingresos bajos y medianos. Esta gran desigualdad es debida a que aún existe en nuestros países falta de accesibilidad a las pruebas de tamizaje, pobre educación, falta de capacitación, entrenamiento del personal de salud y un abordaje incompleto e inapropiado del cáncer y de las lesiones premalignas.¹

El cáncer cervical es el segundo cáncer más común y representa el mayor número de muertes por cáncer en las mujeres de todo el mundo.² En 2005, se registraron casi 260,000 muertes por cáncer de cuello uterino y más de 500,000 nuevos casos en todo el mundo. Las mujeres en los países en desarrollo se encuentran en mayor riesgo de muerte de este cáncer principalmente porque pocos tienen acceso a los servicios de detección y tratamiento que han reducido en gran medida mortalidad en el mundo industrializado en las últimas décadas. Alrededor del 75% de las mujeres en los países industrializados se ha realizado tamizaje para el cáncer de cuello uterino en los cinco años anteriores, en comparación con menos de 5% en los países en desarrollo.^{3, 4}

Durante la década de 1990, los estudios epidemiológicos, apoyados por la tecnología molecular, proporcionaron evidencias del papel causal de algunos virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo del cáncer cervical. Esta asociación ha sido evaluada bajo todos los de criterios de causalidad propuestas y reconocido por la comunidad científica y los principales institutos de revisión. El hallazgo es consistente universalmente, y hasta la fecha no hay hipótesis alternativa documentada sobre la etiología del cáncer de cuello uterino.⁵⁻⁹

El VPH ha sido propuesto como la primera "*causa necesaria*" identificada, de un cáncer humano, o sea que en la práctica, el concepto de causa necesaria implica que el cáncer cervical no puede y no podrá desarrollarse en ausencia de la presencia persistente del ADN de VPH.⁶ La evidencia es consistente en todo el mundo e implica tanto los carcinoma de células escamosas, los adenocarcinomas y la gran mayoría (> 95%) de los precursores inmediatos, es decir, las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL)/Neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC 3)/carcinoma in situ.

Los co-factores que modifican el riesgo entre las mujeres de ADN HPV positivas incluyen el uso de los anticonceptivos orales anticonceptivos (OC) durante cinco o más años, el tabaquismo, la paridad elevada (cinco o más embarazos a término) y una exposición previa a otras enfermedades de transmisión sexual como la Chlamydia trachomatis (CT) y el virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2). Las mujeres expuestas al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) están en alto riesgo de infección por VPH, persistencia de DNA HPV y progresión de las lesiones del VPH con el cáncer cervical.⁷

El cáncer de cuello uterino sigue siendo el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo, aunque es una enfermedad teóricamente prevenible. En algunas partes del mundo desarrollado, y en poblaciones en donde se han establecido los programas basados en citología, sería beneficioso añadir pruebas de VPH al protocolo de cribado, ya que varios estudios han demostrado que esta prueba puede ayudar en la solución de casos ambiguos generados por la lectura en citología.⁸

III. ANTECEDENTES

Nicaragua tiene la tasa general de mortalidad por cáncer Cervico uterino más alta de todos los países centroamericanos ($\geq 17.6 \times 100,000$ hab.), según datos de globocan 2008 producto de una compleja epidemiología del sub-desarrollo, siendo la primera causa de morbimortalidad en la mujer Nicaragüense.¹

Se realizó un estudio en RAAS Nicaragua, por Omier, D. y Taylor, E. en el año 1992 Corn Island y Laguna de Perlas, Título: *Relación de las enfermedades de transmisión sexual con neoplasia cervical*. Concluyeron: De 108 casos, el 97% presentó enfermedad de transmisión sexual, las lesiones premalignas tenían una prevalencia del 6.48% y el grupo de mayor afectación encontrado fue el de 30 a 45 años, multigestas y que no se habían realizado Papanicolaou previos.⁹

Zhang, Shi TY et all, en un estudio a 10, 000 mujeres sobre los factores de riesgo para la infección por el virus del papiloma humano en los suburbios de Shanghái, entre marzo de 2011 y mayo de 2011 encontró que la tasa de VPH- positivo fue del 12,6 %. Los cinco tipos de VPH principales fueron los siguientes (en orden descendente): HPV 52, 16, 58, 18 y 33. Además, *los tipos de VPH - positivo fueron mayores en las mujeres con mayor edad, menor nivel educativo , menor de edad de la primera relación sexual, múltiples parejas sexuales , sin el uso de condones para la anticoncepción , los partos múltiples , el parto vaginal , la menopausia , la inflamación vaginal, erosión cervical y ningún examen citológico cervical regular*. Asimismo, se encontró que un genotipado del VPH y el examen histológico podría mejorar el diagnóstico precoz de lesiones cervicales locales.¹⁰

Yang L1, Li N, Guo LW et all, 2010, en otro estudio sobre la prevalencia del virus del papiloma humano y el análisis de los factores de riesgo en la ciudad de Daqing, provincia de Heilongjiang concluyeron que la positividad del VPH entre las mujeres con anormalidades cervicales fue significativamente mayor que entre las mujeres con cuello uterino normal. HPV 16, 52, 58 eran los principales genotipos en la población de

*estudio. Fumar, la edad tardía de la menarquía, la edad temprana de matrimonio, múltiples parejas sexuales, marido comportamientos sexuales fuera del matrimonio y la paridad múltiple aumentan el riesgo de infección por VPH.*¹¹

En el Municipio de Cerro, La Habana se realiza un estudio de casos y controles, con el objetivo de identificar los grupos de alto riesgo del carcinoma cervicouterino, como base para la orientación adecuada en su control. Se seleccionaron como casos las 67 pacientes diagnosticadas con cáncer localizado e invasivo por el Programa Nacional de Diagnóstico Precoz de Cáncer Cervicouterino durante el período 1995 y 1996; como controles se tomaron las 134 mujeres sanas de similar distribución por edad (\pm 5 años) y zona de residencia, a quienes se les había realizado la prueba citológica con resultados negativos. Se estimó la significación estadística y el riesgo relativo mediante la razón de productos cruzados. Los resultados indican como factores de riesgo, la baja escolaridad, el comienzo de las relaciones sexuales en edades tempranas, el embarazo precoz, la paridad, el cambio frecuente de pareja, el uso de anticonceptivos orales, las relaciones sexuales anales y durante el período menstrual, así como el hábito de fumar. Fueron establecidos como factores protectores el uso del condón y el realizarse la prueba citológica con la periodicidad recomendada por el Programa.¹²

En los estados de San Luis Potosí y Guanajuato, México, se realizaron raspados cervicales frescos para la detección y tipificación de HPV fueron obtenidos a partir de todos los diagnósticos citológicos y/o histológicos (n=383). La prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) y de carcinoma invasivo fue de 73.1%, 16.7% y 10.2%, respectivamente. El 92% de las mujeres estaban infectados por el VPH de alto riesgo. La frecuencia general de las lesiones fue de LSIL (73.1%) > HSIL (16.7%) > cáncer invasivo (10.2%). La frecuencia de tipos de HPV de alto riesgo encontrados en HSIL y cáncer invasivo fue de 16 (55.0%) > 31 (18.6%) > 35 (7.9%) > 52 (7.1%) > 18 (4.3%) > tipos no identificados (3.6%) 33 (2.9%) > 58 (0.7%).¹³

En otro estudio sobre los factores de riesgo para Cáncer Cérvicouterino en pacientes atendidas en el Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa” durante el período 2008-2009 las variables que se identificaron como factores de riesgo son: inicio de vida sexual activa antes de los 16 años, con un OR de 3,76, el número de parejas sexuales iguales o mayores de dos, con un OR de 19,6, y la falta de uso de métodos anticonceptivos con un OR de 9,67. ¹⁴

En los estados de México, Morelos y Veracruz se realizó un estudio (2000-2001) sobre los factores de riesgo asociados al cáncer invasor encontrándose que la presencia de VPH-AR incrementa en 78 veces la probabilidad de presentar CaCu invasor; cuando el VPH es tipo 16, el incremento es mayor (RM= 429.7) comparado con otros tipos (RM=64.1). Se observó una tendencia importante en la RM al elevarse la carga viral (RM=46.6 carga baja; RM=250.7 intermedia y RM=612.9 alta). Finalmente, los factores demográficos y obstétricos conocidos, incrementaron la probabilidad de CaCu invasor. No se observó asociación entre CaCu invasor y tabaquismo en la población de estudio. ¹⁵

Lau Serrano, et all, 2012, en un estudio realizado a pacientes atendidas en la Clínica de Especialidades Médicas de Bayamo con lesiones pre invasivas del cuello uterino, se calculó la sensibilidad y especificidad para determinar la efectividad del diagnóstico histológicos encontraron que la mayoría de las pacientes estaban en el grupo de 25 a 39 años. La sexarquia precoz y la evidencia del virus del papiloma humano (VPH) fueron muy frecuentes. La correlación de la citología y la histología en el diagnóstico hallada fue del 64,1 %, con una sensibilidad del 90,3 % y una especificidad del 79,3%. ¹⁶

En Chihuahua, se realizó un estudio observacional, transversal, donde se incluyó a mujeres que demandaron realizarse la citología cervical en el Hospital Central del Estado de Chihuahua, en el año 2004. Se incluyó en el estudio a 2 602 mujeres entre edades 13 a 80 años, el 28,8% de ellas acudía por primera vez al examen. La prevalencia de positividad fue 142 (5,46%); el NIC I fue la de mayor prevalencia (128 (90,1%). Concluyendo que el cáncer cervicouterino tiene una alta prevalencia y que los factores asociados fueron múltiples parejas sexuales, papiloma virus humano, así como

erosión, cervicitis y leucorrea. Se debe fomentar el programa de detección oportuna de cáncer cervicouterino.¹⁷

En la Habana en otro estudio sobre los factores epidemiológicos en pacientes con citologías anormales El 3,34 % de las mujeres en edad fértil residentes en el área estudiada presentaron algún grado de anormalidad en la citología cérvico-vaginal, mientras que sólo 2 de ellas presentaron lesiones sugestivas de carcinoma *in situ* (0,09 %). El grupo de citologías anormales presentó proporciones significativamente mayores en mujeres con antecedentes de aborto provocado, utilización de anticonceptivos, múltiples compañeros sexuales, hábito de fumar, y enfermedades de transmisión sexual, especialmente el papiloma virus humano. El resultado de las citologías anormales estuvo mayoritariamente representado en aquellas que pudieran corresponder a lesiones de bajo grado.¹⁸

Bardaye y Valléz estudiaron la prevalencia de lesiones pre invasivas de cuello uterino al examen citológico en Venezuela durante enero 2007- enero 2009 y su evolución hasta julio 2009 (n=102). La prevalencia de las lesiones de bajo grado fue de 53.9%. Las lesiones pre invasivas de cuello uterino predominaron entre los 29 y 39 años de edad. El 64.7% de las pacientes negaron poseer hábitos psicobiológicos. Con un mínimo de 2 controles citológicos solo 2 pacientes presentaron en sus controles citológicos una involución de las lesiones de alto grado, 38.2% permanecieron inalteradas y el restante progresaron a lesiones más graves. A su vez, en las lesiones de bajo grado, el 8.8% presento citología control normal, un 29.4% no presentaron cambios significativos y solo un 15.6% progreso a LIE alto grado. El tratamiento médico de elección fue la conización en frío en un 42.5% de las pacientes tratadas con lesiones de alto grado que no mostraron involución. No obstante, el manejo expectante y conservador en las pacientes con lesiones de bajo grado se mantiene como una herramienta óptima en el screening citológico dada la escasa evolución de dichas lesiones.¹⁹

En California se estudiaron mujeres de 30 años o más mediante la prueba de Papanicolaou y prueba de VPH cancerígenos mediante Hybrid Capture 2 (HC2, Qiagen). Se seleccionaron aleatoriamente mujeres con resultados positivos de VPH y ≥

NIC 3 (n=448) y con < NIC3 (n=830). Los genotipos más comunes en \geq NIC 3 fueron HPV16 (48.9%), HPV31 (9.2%) y VPH 18 (8.5%). Hubo una disminución en la edad avanzada en la fracción de NIC3 (P=0,006), el adenocarcinoma in situ (AIS) (P=0.08), y CIN3/AIS (P=0.002) se asocia con HPV16. En comparación con los otros genotipos de VPH cancerígenos agregados, HPV18 se asoció fuertemente con \geq NIC 3 en mujeres con una citología normal (OR=5.7; IC 95% = 1.2 a 26), pero no en las mujeres con Papanicolaou anormal (OR=1.3; IC 95% = 0.74 a 2.3).²⁰

Se realizó un estudio de casos y controles pareado 1:1 para establecer los factores de riesgo de cáncer cervicouterino en el Distrito "Joaquín de Agüero" del municipio Camagüey desde octubre de 2002 hasta abril de 2004 en pacientes diagnosticados con dicha afección. Fueron estudiados 31 casos y 31 controles a partir de los registros oficiales de citologías orgánicas anormales. El 51.62 % (OR=5.547, P<0.0034) de los casos tenía nivel escolar bajo, el 96.78 % (OR=32.000, P<0.00002) tuvo tres o más compañeros sexuales y el 48.38 % fumaba (OR=3.214, P<0.0352). También fueron factores de riesgo las primeras relaciones sexuales en la adolescencia (OR=4.552, P<0.0012) y haber tenido tres o más partos (OR=10.47, P<0.0012), no se presentaron de igual forma el uso de anticonceptivos orales (P<0.3113) y el papiloma viral humano, influidos probablemente por el azar.²¹

En el año 2007 Zeledón Contreras realizó un estudio sobre Correlación Citológica, Colposcópica e Histológica de las Lesiones Premalignas de Cérnix en Pacientes atendidas en el Hospital Fernando Vélez Paiz, se encontró que el grupo etario de 31 a 40 años 56% (25) presentaban lesiones de bajo grado, de los cuales el NIC I representó el 60% (15 pacientes) y el 40% (10) con virus de papiloma humano.²²

Seguido de las lesiones tipo displasia moderada o NIC II con un 6% (3) en el grupo mayor de 41 años. En 38% (17) de las citologías se reportaron procesos Inflamatorio y negativas para células malignas.

En el año 2011 Chávez Avilés realizó un estudio Comportamiento de las lesiones pre-malignas de cérvix en pacientes que acuden al servicio de consulta externa de ginecología del Hospital Bertha Calderón Roque encontrándose que el grupo etareo más frecuente encontrado fue el de 15-34 años que represento el 54.9%, el 74.5% de las pacientes eran de procedencia urbana, el 41% tenían preparación académica media y el 60.9% eran amas de casa. El 83% inicio su vida sexual antes de los 15 años. La lesión pre-invasiva de cérvix más frecuentemente encontrada fue la lesión intraepitelial de bajo grado.²³

Vargas, 2012, en un estudio sobre el abordaje, diagnóstico y tratamiento de las Lesiones Pre Invasivas del Cérvix, relacionadas a VPH en dos años, en HBCR dentro de sus hallazgos principales que los factores de riesgo de las pacientes estudiadas nivel de escolaridad baja, inicio de vida sexual a temprana edad, menarquía temprana, numero de compañeros sexuales, anticonceptivos hormonales, multiparidad, infecciones de trasmisión sexual como VPH-condiloma.²⁴

IV. JUSTIFICACIÓN

La mortalidad mundial por cáncer cervicouterino pone de relieve las inequidades de nuestro tiempo en cuanto a riqueza, género y acceso a los servicios de salud. Las mujeres de todo el mundo están expuestas al VPH, Cada año, 500.000 mujeres desarrollan cáncer cervicouterino y cerca de 275.000 mueren a causa de esta enfermedad. La gran mayoría de estas defunciones **prevenibles** tienen lugar en los países en desarrollo, o en las comunidades desfavorecidas de los países ricos. Entre tanto, la enfermedad sigue avanzando, se prevé que para el 2030 el cáncer cervicouterino cobrará la vida de más de 474.000 mujeres por año y se espera que más del 95% de estas defunciones tengan lugar en países de ingresos bajos y medianos. Esta gran desigualdad es debida a que existe en nuestros países aun falta de accesibilidad a las pruebas de tamizaje, pobre educación, falta de capacitación, entrenamiento del personal de salud y un abordaje incompleto e inapropiado del cáncer y de las lesiones premalignas.¹

En los últimos años, se avanzado notablemente en la reducción de la mortalidad por complicaciones relacionadas con el embarazo. A raíz del éxito en la reducción de la mortalidad materna, cabe esperar que, con las mismas inversiones, estas mismas mujeres que han salvado su vida durante el embarazo también estén protegidas 10 ó 20 años después, cuando se enfrenten a la amenaza del cáncer cervicouterino; por lo tanto con este estudio se pretende obtener el perfil de riesgo de las lesiones pre malignas para sugerir acciones relacionadas con su prevención y manejo en el Hospital Alemán Nicaragüense.

V.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado que la infección por el papilomavirus humano (VPH) es la causa necesaria, pero no la única suficiente, del cáncer cervicouterino. Esto sugiere que otros factores adicionales que actúan conjuntamente con el VPH influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad. Cofactores como la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la inmunosupresión—particularmente la relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección por otras enfermedades de transmisión sexual y la desnutrición se han asociado, en grado variable, con la aparición de cáncer invasivo del cuello uterino. Sin embargo, su función específica en la aparición del cáncer cervicouterino es poco clara aún. La edad de comienzo de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales que se han tenido, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y otras características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer el VPH.²⁰

¿Cuál es el perfil de riesgo de la infección por VPH asociados a lesiones pre malignas, y la frecuencia de las lesiones pre invasoras de cuello uterino en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense, durante julio – Diciembre del año 2013?

VI. OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar el Perfil de riesgo de la infección por el virus del papiloma humano asociado a lesiones pre invasoras de cuello uterino en el Hospital Alemán Nicaragüense.

Objetivos específicos:

1. Describir las características generales y antecedentes ginecoobstetricos de las pacientes en estudio.
2. Identificar los factores de riesgo de las pacientes con lesiones premalignas del cuello uterino durante el periodo de estudio.
3. Determinar porcentualmente los casos de lesiones pre invasoras.

VII.MARCO TEÓRICO

Infección por VPH y lesiones precursoras del cáncer cervical

Ya en 1975 se hipotizó por primera vez sobre la posibilidad de que el cáncer cervical tuviera relación con el virus del papiloma, y fue en 1983 cuando Zur Hausen publicó un artículo donde esta relación quedaba establecida como hipótesis que posteriormente Walmoeers y Bosch ya demostraron al disponer de test suficientemente capaces de aislar material viral en las biopsias de tejido cervical.

Actualmente, ya podemos afirmar que la instauración de un cáncer de cuello de útero es debido a la expresión de una infección viral persistente y mal controlada de un genotipo oncogénico del virus del papiloma humano. Por tanto, podemos hablar de una infección venérea no resuelta.²⁶

Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los papilomaviridae, es un virus pequeño circular ADN de doble cadena, de unos 8000 pares de bases que tiene proteínas de expresión temprana (E) y tardías (L), éstas últimas (L1 y L2) constituyentes de la cápside. Tiene un tamaño de 52-55 nm de diámetro y posee una cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros que envuelven al genoma. Su estructura es compartida por todos los tipos secuenciados hasta la fecha.

En la actualidad son más de 200 serotipos diferentes descritos, que se clasifican según su afinidad en cutáneos o genitales. Dentro de los genitales los hay de alto, medio y bajo riesgo de desarrollar lesiones precursoras y cánceres en cérvix, vagina, vulva, ano y pene. Los de bajo riesgo ocasionan las verrugas genitales y lesiones precursoras de bajo grado.²⁶

VPH de alto riesgo oncogénico: 15 tipos más comunes por orden decreciente:

16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82

VPH de posible alto riesgo: 26,53 y 66.

VPH de bajo riesgo: 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81,y CP6108.

Epidemiología.

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Su prevalencia es muy elevada en varones y mujeres jóvenes sexualmente activos, y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea en la mayoría de las ocasiones.

En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25%, pero en algunos grupos de adolescentes o de mujeres jóvenes la infección llega a afectar hasta a un 70 % de los individuos. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente, y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5% sufriendo una nueva elevación, aunque menor, en torno a los 45-50 años que se cree relacionada con un cambio de hábitos sexuales de las mujeres a esta edad (separaciones, nuevos compañeros sexuales, etc.) o la activación de una infección adquirida probablemente en la juventud.

El VPH se va a transmitir fundamentalmente por vía sexual, probablemente a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o las mucosas. La transmisión por contacto sexual no penetrativa es excepcional, tal como la relación sexual oral o la transmisión en el canal del parto. El cuello del útero es especialmente vulnerable al contagio, probablemente a través del epitelio metaplásico de la unión escamoso-cilíndrica. Las características histológicas de esta zona de transformación pueden explicar el mayor riesgo de infección entre las mujeres que inician tempranamente la actividad sexual. El virus, aprovechando las pequeñas efracciones que se producen durante el coito, infecta las células basales del epitelio. En ocasiones, y en subtipos de

riesgo, el virus puede no completar su ciclo vital, e integrarse en el genoma del huésped dando lugar a lesiones precursoras y cáncer. El riesgo de contagiarse por el virus está relacionado con el comportamiento sexual de la mujer: edad del primer coito, número de compañeros sexuales y relaciones sexuales con hombres que tienen o han tenido múltiples parejas sexuales. El índice de infectividad es alto, en torno al 65-88% y el tiempo de incubación de 6 semanas a 8 meses. Una vez que el virus llega a las células de la capa germinal, puede producir tres tipos de infección: latente, subclínica y productiva.

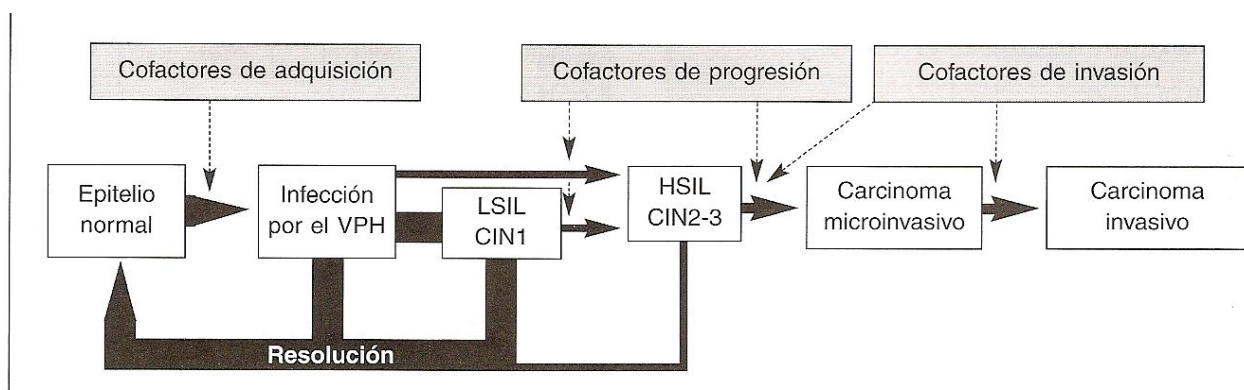
En la infección latente el virus está localizado en las células del compartimento germinal del epitelio. No está integrado en el ADN de las células, se replica solamente en cada división celular pero desde el punto de vista funcional es inactivo. Solamente podemos diagnosticarlo mediante técnicas de ADN. La cito-colposcopia será negativa. La infección subclínica sólo se puede diagnosticar si se emplean métodos especiales, como la colposcopia o la citología, debiendo confirmarse mediante una biopsia. Incluyen tanto lesiones benignas como premalignas, y suelen estar causados por virus de alto riesgo (HPV 16, 18, 31, 33,35).²⁶

La infección productiva se caracteriza por una replicación masiva del virus, para lo que es necesario un epitelio diferenciado. Se va a manifestar clínicamente como verrugas genitales o condilomas acuminados. Son lesiones benignas causadas generalmente por virus de bajo riesgo (HPV 6,11). Se manifiestan más frecuentemente en los genitales externos y vagina. En el cérvix sólo aparecen en el 10% de los casos, y en un 20 % se asocian a CIN.

• ***Duración de la infección por el VPH.***

La duración media de la infección por el VPH varía según las diferentes series entre 6-12 meses y 2 años. La duración es mayor en los VPH de alto riesgo que en los de bajo riesgo.

La persistencia se define como la detección del mismo tipo viral en 2 ó más ocasiones durante un período de uno a dos años; va a ser mucho menos frecuente que su aclaramiento. Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares han evidenciado que la persistencia de la infección por tipos de VPH-AR es imprescindible para el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado con fenotipo neoplásico (HSIL: CIN 2 y CIN3) y cáncer invasivo. El Virus del papiloma humano se considera el factor etiológico para desarrollar cáncer del tracto genital femenino inferior. Si bien el VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer, no todas las mujeres infectadas por VPH desarrollarán la neoplasia. Son necesarios factores exógenos y endógenos (cocarcinógenos), además de una predisposición genética, que en conjunción con la infección por VPH pueden determinar la progresión de lesiones precursoras hacia el cáncer del tracto genital femenino inferior.²⁶



Los distintos cofactores que van a favorecer la persistencia de la infección y por tanto el desarrollo de lesiones pre neoplásicas son fundamentalmente:

- Genotipo viral: VPH 16 y 18.
- Carga viral.
- Integración en el genoma.
- Coinfección.
- Multiparidad.
- Uso prolongado de anticonceptivos hormonales.
- Tabaquismo.
- Inmunodepresión.

- Infecciones asociadas (VHS o Chlamydia).
- Nutrición y dieta.
- Expresión de factores antigénicos.

También las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección por el VPH.

Los virus oncogénicos desempeñan un papel etiológico de extrema importancia en varios de los tumores malignos que afectan al hombre. Como fue anteriormente mencionado, el VPH ha sido identificado como el factor etiológico fundamental en el desarrollo del cáncer de cuello uterino. En el 90-100 % de los casos diagnosticados con cáncer cervicouterino se ha identificado el ADN transcrito y los productos proteicos de este virus, con una prevalencia del 5-20 %.⁹ Han sido aislados, secuenciados y clonados al menos 100 tipos, y de ellos, 50 están asociados con el tracto genital femenino.¹⁰ Este virus ha sido clasificado según el grado de transformación maligna que ocasiona en la célula infectada. En VPH de alto riesgo y/o de bajo riesgo. Los VPH comprenden un grupo de virus no envueltos, de ADN pequeño, con simetría icosaédrica, que inducen verrugas o papilomas en una gran variedad de vertebrados superiores, incluyendo al hombre. Cada tipo es asociado preferentemente con una lesión clínica específica y con un sitio anatómico preferencial por cada epitelio escamoso, mucosa o cutáneo.²⁷

Entre los más comunes que representan al grupo de bajo riesgo se incluyen los tipos 6 y 11 que usualmente causan verrugas benignas y que ocasionalmente, se asocian con lesiones no invasivas; mientras que los tipos VPH-16 y VPH-18, se corresponden con los de "alto riesgo" por su gran potencial carcinogénico. El VPH-16 es el tipo que aparece, fundamentalmente en los tumores invasivos y en los de alto grado de malignidad; el VPH-18 se relaciona con el carcinoma pobremente diferenciado y con un mayor compromiso de los ganglios linfáticos. Tanto el genoma del VPH-18 como el del

VPH-16 pueden encontrarse como viriones, integrados en el ADN celular o de forma episomal.

La infección por VPH es inicialmente asintomática y la transmisión puede ocurrir antes de que la expresión del virus se manifieste.¹³ El epitelio diferenciado es necesario para el completo desarrollo y crecimiento del virus, fenómeno conocido como tropismo celular que es evidenciado por la restricción de funciones de replicación viral. La severidad de traumas o erosiones epiteliales⁹ y la inducción de hiperplasias epidérmicas antes de la infección, son factores locales importantes que favorecen el crecimiento viral. El proceso de infección ocurre fundamentalmente, a través de receptores de integrinas presentes en las células basales. Sin embargo, la lesión puede ser iniciada por lesiones epiteliales pequeñas, siendo poco el acceso a las células basales, donde produce un amplio espectro de cambios morfológicos una vez infestadas.

En el núcleo de la célula hospedera el virus se replica en una relación 25-50 genoma /células, mediado por la actividad de 4 proteínas multifuncionales: E1/E2, E6 y E7. E1/E2: región que generalmente se rompe cuando el genoma viral se integra en el genoma hospedero. La disrupción de E2 libera los promotores virales de las oncoproteínas E6 y E7 e incrementa la expresión de estos genes transformantes. E6: oncoproteína que se une al producto génico del gen supresor de tumor: p53 (proteína activada por la fosforilación de proteínas sensibles al daño del ADN), formando un complejo E6-p53 que es blanco posterior para la degradación, y provoca fallos en los mecanismos de proliferación y apoptosis.

La E6 sintetizada por los VPH-6 y VPH-11 muestran una significativa disminución en la capacidad de unión a la p53, lo que podría explicar la asociación menos transformante de estos para la célula.

E7: esta oncoproteína promueve la transcripción viral por 2 vías.²⁷

Se une al producto génico del gen del retinoblastoma (Rb), liberándose el factor de transcripción E2F, fundamental en la promoción de la síntesis del ADN, tanto del virus como de la célula. Se une y activan determinados complejos de ciclinas, como la p33-dependiente de quinasa 2, la cual controla la progresión del ciclo celular. La respuesta de las células infestadas ante este fenómeno es la producción de un inhibidor de ciclina quinasa: la proteína p21cip1, que es transcrita a partir de un ARNm secuestrado que existe en las células basales y parabasales. La proteína p21cip1 es típicamente producida por transcritos estimulados por p53, por lo que, si p53 es inactivada, p21cip1 no puede transcribirse. Interesantemente, gran cantidad de E7 puede unirse y bloquear la actividad del inhibidor. Las cantidades relativas de E7 y p21cip1 determinan cuándo la célula entra en fase S del ciclo celular y replica el ADN viral o cuándo bloquea la producción del virus. La célula donde E7 se une a p21cip1 se convierte en koilocito y produce partículas virales.

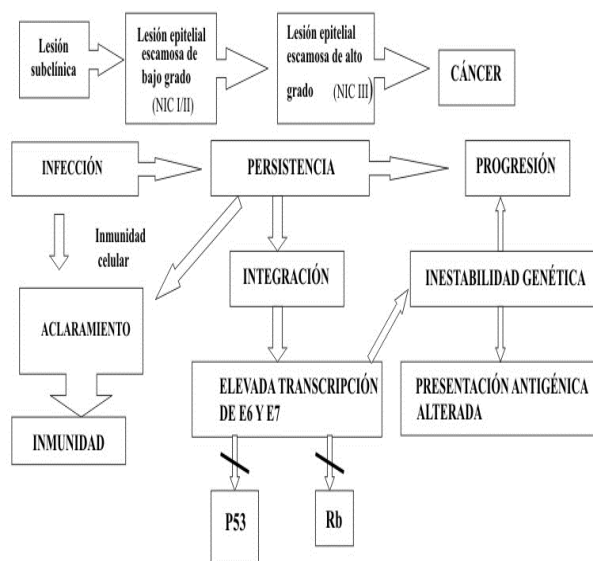
Normalmente la proteína p53 activada es requerida para detener el ciclo celular en la fase G1 como resultado de la estimulación directa a p21cip1. Una ausencia o inhibición de esta propiedad conduce a inestabilidad genómica.¹² Alternativamente, cuando los daños en el ADN son más severos o cuando hay una gran replicación viral, p53 puede activar la vía apoptótica.

En las lesiones persistentes, el genoma viral continúa estimulando a las células basales a ignorar el daño en el ADN, que por consiguiente, se van acumulando. La estimulación por E6 y E7 de los VPH de alto riesgo produce clones con una larga vida media, pasando al punto conocido como de mortalidad 1 o M1, donde aún las células no son inmortales. Un importante paso en la inmortalización lo constituye la liberación de los telómeros.

Normalmente los telómeros se acortan tras cada generación celular. Cuando alcanzan un tamaño determinado se produce una señal de muerte para las células. El largo y la estabilidad de los telómeros es mantenido por las telomerasas. La oncoproteína E6 puede activar las telomerasas y mutaciones adicionales pueden estabilizar los telómeros, promoviendo el paso de la célula a la fase de mortalidad 2 o M2. No se

conocen en detalles cómo mutaciones adicionales e independientes promueven la transición de las células inmortalizadas a células malignas.

La integración del genoma viral implica, tanto la destrucción del genoma de la célula hospedera como la del propio virus. Las alteraciones genéticas resultantes de la interacción célula-virus están relacionados, directa o indirectamente con la inmortalización de la célula (figura 1).



Después de la infección sólo un pequeño número de genes virales persisten en la membrana basal. Se acumula el ADN del virus en la superficie epitelial con aumento de su replicación y son expresados diferentes mensajeros. Las proteínas virales son sintetizadas y el ADN replicado es empacado en las proteínas de la capsida viral, liberándose así las partículas de infección a la superficie de la epidermis. Todo esto constituye el período de incubación viral, que tiene una duración de 3 a 4 meses.¹⁰ Muchas mujeres infestadas no desarrollan signos o síntomas clínicos pero son reservorios del virus por períodos variables de tiempo (Protocol, IARC, 1997).²⁷

Hipótesis alternativa

Estudios genéticos-moleculares han sugerido 3 mecanismos diferentes para la inducción del cáncer de cérvix:

Mecanismo relacionado con el VPH: los efectos de E6 y E7 en las proteínas de regulación del ciclo celular de la célula hospedera.

Consecuencias de la integración viral: impacto específico en los sitios de integración. Acumulación de daños genéticos necesarios para el desarrollo del fenotipo que puede o no estar relacionado con el virus.

La existencia de este mecanismo se sustenta en hallazgos de pérdida de heterocidad.

Los 2 primeros mecanismos han sido explicados el tercero se basa en la existencia de un pequeño porcentaje de casos donde el diagnóstico de carcinoma de cérvix no está relacionado con la infección por VPH. Se han comparado los factores etiológicos descritos para el desarrollo de la afección, tanto en los casos VPH negativos como en los positivos, y existe similitud en edad pico de incidencia, número de patrones sexuales, edad de comienzo de las relaciones sexuales, tiempo de consumo de anticonceptivos orales, paridad, etc., por lo que la explicación a esta hipótesis sólo se sustenta en el hecho de que: 1) las células epiteliales son capaces de desarrollar cáncer y que el cáncer crece en todos los tejidos humano por causa viral o no, así las células del útero también tienen esta capacidad; 2) y/o los genes celulares que están envueltos en la carcinogénesis relacionada con VPH podían ser capaces de generar o inducir espontáneamente mutaciones que dieran lugar al cáncer en ausencia de VPH.

Estos casos son considerados como una verdadera entidad biológica.²⁷

1. *Epidemiología de la infección por VPH y el cáncer de cuello de útero*

Las infecciones por VPH y la epidemiología del cáncer de cuello uterino en relación con el VPH están siendo investigadas utilizando como marcadores de la exposición, la presencia de virus ADN en exudado celular o en el tejido de la biopsia. Los métodos de detección temprana de ADN llevan a la hipótesis de que hay una asociación entre el cáncer cervical y la exposición del VPH, sin embargo, el desarrollo de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y otras técnicas de amplificación permitieron una evaluación precisa de la presencia de virus ADN en muestras cervicales, así como una cuantificación de la fuerza de la asociación hasta el nivel de tipo de HPV y de variantes de los tipos principales. Las pruebas serológicas para detectar anticuerpos frente a los antígenos de VPH después de infecciones naturales se encuentran todavía en fase de evaluación de grandes estudios epidemiológicos. Las infecciones naturales por VPH sólo desencadenan una respuesta de anticuerpos medible en condiciones especiales, dando lugar a una pobre detección significativa. En contraste la respuesta de anticuerpos a las vacunas actuales contra el VPH basado en la pseudo viral like particles (VLPs) de la región genómica L1 de VPH de tipo específico de HPVs es universal y los títulos de anticuerpos son varias veces (hasta 40 veces) mayor que los títulos de anticuerpos después de la infección natural. Por lo tanto, la mayor parte de la epidemiología del VPH y de cáncer cervicouterino se basa en gran medida de las técnicas de detección de ADN que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión han utilizado tanto el método Hybrid Capture 2 (HC2) validado clínicamente o algunos de los sistemas basados en PCR validado internacionalmente.⁷

a) *Prevalencia de ADN del VPH. La perspectiva internacional*

Dos recientes fuentes han proporcionado estimaciones que pueden reflejar la prevalencia global, la prevalencia específica por edad y el tipo específico de prevalencia, y la variabilidad internacional. En un estudio multicéntrico, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) proporcionó datos de 15 zonas en cuatro continentes en mujeres entre 15-74 años de edad. La prevalencia de punto estandarizada por edad fue de 10.5 (IC del 95%: 9.9 a 11.0) con un rango desde valores tan bajos (menos de 5%) en los países mediterráneos y en algunos países del

sudeste asiático a valores tan altos (mayor 15%) en varios países de América Latina y en unas pocas poblaciones en África).⁷

La segunda fuente es una revisión integral de la literatura que utiliza criterios estandarizados para la inclusión de los estudios y análisis estadísticos que ajustaron. En esta revisión, la prevalencia mundial (todas las edades) entre mujeres con citología normal fue del 10.41% con un IC del 95% 10.02-10.07. La prevalencia específica por edad fue mayor entre los grupos de edad jóvenes, una disminución en los adultos jóvenes y un patrón variable después. En la mayoría de los países, especialmente en las Américas, la prevalencia aumenta otra vez en las edades post- menopáusicas. En Europa, el mismo patrón en el grupo mayor de 40 años se mantiene en la mayoría de las encuestas, mientras que en otros países en Asia la prevalencia de ADN del VPH se mantuvo bastante constante en todos los grupos de edad.⁷

b) *Determinantes del comportamiento de la infección del VPH*

El VPH se transmite predominantemente y en gran medida a través de las relaciones sexuales. Otras formas de transmisión han sido descritas ocasionalmente, pero su implicación en el cáncer cervical es probable que sea marginal, si lo hay. Los estudios epidemiológicos que investigan los factores de riesgo de la infección por VPH clara y consistentemente han demostrado que los principales factores determinantes entre las mujeres son el número de parejas sexuales, la edad de inicio de las relaciones sexuales y la probabilidad de que al menos una de sus parejas sexuales sea un portador de VPH, como resultado de su comportamiento sexual.⁷

Estudios de casos y controles han establecido que el riesgo de cáncer de cuello del útero de una mujer determinada es predecible por el comportamiento sexual de su esposo tanto como del ella. En las poblaciones donde la monogamia femenina es dominante, la población femenino trabajadora sexual juega un papel importante en el mantenimiento y la transmisión de las infecciones por VPH. Por otra parte, la probabilidad de que una mujer sea portadora del VPH y su riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino se ha demostrado que está relacionada con la presencia de ADN de

VPH en el pene o la uretra de su esposo o pareja sexual. Estas observaciones confirmadas en términos de infecciones HPV una hipótesis científica formulada hace casi 30 años que el comportamiento sexual masculino es un determinante central de la incidencia de cáncer de cuello uterino.⁷

c) *El papel de hombre en la transmisión del VPH y el riesgo de cáncer cervical*

Después de la identificación de VPH como el agente de transmisión sexual etiológicamente relacionados con el cáncer de cuello de útero, se realizaron estudios que introdujeron la detección de ADN del VPH en muestras de pene que proveyeron evidencia firme del papel de los hombres como portadores y vectores de VPH oncogénicos. Sin embargo, los estudios en los hombres son limitados debido a la falta de estandarización de los métodos para obtener células de sus genitales externos. Según un estudio multicentrico de la IARC se determinó el rol masculino en la carcinogénesis cervical mediante PCR. La prevalencia de HPV del pene aumentó claramente con un creciente número de parejas sexuales que los hombres reportaron había tenido. El aumento se observó en los hombres cónyuges tanto de mujeres monógamas y no monógamas y la prevalencia del pene de VPH fue sistemáticamente mayor en los maridos de las mujeres no monógamas que en los maridos de las mujeres monógamas.

Los resultados de los estudios de la IARC realizados en países de baja-intermedio riesgo como España, Tailandia y Filipinas, indican que el número de parejas sexuales de toda la vida de los hombres y reporte de trabajadoras sexuales como cónyuges son los principales factores determinantes del riesgo de cáncer de cuello uterino en sus esposas.⁷

d) *Otras vías de transmisión de VPH. Papilomatosis respiratoria recurrente*

A pesar de la abrumadora evidencia de que VPH genital son predominantemente de transmisión sexual, algunas observaciones clínicas y epidemiológicas han documentado que los VPH genitales también se pueden transmitir en otras formas,

especialmente de la madre al niño. Esto es consistente con otras infecciones microbianas y virales que se transmiten predominantemente o exclusivamente sexualmente en adultos (por ejemplo, VIH, virus de hepatitis B (VHB), HSV-2, CT, Treponema pallidum (TP) y Neisseria gonorrea (NG)) y que puede ser transmitida a los recién nacidos si está presente en el tracto genital de la mujer durante el embarazo o en el momento del parto. La evidencia de la transmisión no sexual de los VPH se ha revisado por varios autores que concluyen que: 1) las infecciones genitales de VPH, incluyendo las verrugas genitales, puede ocurrir en poblaciones sexualmente ingenuas, como las vírgenes, los bebés y los niños; 2) Existe alguna evidencia de transmisión horizontal de VPH de bajo riesgo; 3) La transmisión vertical y perinatal de VPH de madre a hijo, que sí existe, aunque las tasas son pequeñas y son muy variables ; 4) VPH genital de alto riesgo se han detectado en la mucosa no genital, como la boca , orofaringe y la conjuntiva, los cuales se han asociado con una fracción de los cánceres de la cavidad oral y la orofaringe y conjuntiva SCC.⁷

La papilomatosis laríngea recurrente es rara y potencialmente amenaza la vida, asociada con los tipos de VPH 6 y 11, los tipos de VPH más comúnmente detectados en verrugas genitales. La enfermedad se puede diseminar a través de la árbol traqueobronquial y el progreso de la papilomatosis pulmonar y la infección del tórax. Un estudio mostró que el riesgo de la forma juvenil de la papilomatosis laríngea fue mayores en los lactantes primogénitos de parto vaginal de una madre adolescente. En contraste, los factores de riesgo identificado por la aparición en el adulto incluyeron número de parejas sexuales y una alta frecuencia de sexo oral, lo que sugiere la transmisión urogenital.⁷

La transmisión indirecta a través de fómites VPH contaminados (ropa, sábanas, toallas, objetos, e instrumentos) también ha sido sugerida por algunos estudios, pero su impacto en la aprobación y la inducción infecciones activas es más probable pequeña.

2. VPH y lesiones neoplásicas del cuello uterino

La evidencia que relaciona las infecciones por VPH con el cáncer cervical incluye un cuerpo grande y consistente de estudios que indica un papel fuerte y específica de la infección viral en todos los lugares donde se han realiza las investigaciones. La asociación ha sido reconocida como causal en la naturaleza por una serie de grupos revisores internacionales desde principios de los 90.⁷

a) Prevalencia de ADN del VPH en especímenes de cáncer de cuello uterino

Lo último de las técnicas de amplificación utilizados en estudios de casos y controles, series de casos y encuestas de prevalencia han demostrado de manera inequívoca que, en muestras adecuadas de cáncer de cuello uterino, el ADN de VPH se puede detectar en 90% a 100 % de los casos.⁷

b) Tipos de VPH involucrados en cáncer cervical y lesiones pre-cancerosas

De los más de 35 tipos de VPH encontrados en el tracto genital, el VPH 16 representa aproximadamente el 50% a 60% de los casos de cáncer de cuello uterino en la mayoría de los países, seguidos por el VPH 18: 10-20%, VPH 45: 4-8% y el VPH 3: 1-5%. De los 15 tipos de VPH en una serie de cerca de 3,000 casos de cáncer cervical, los 5 más comunes (VPH 16, 18, 45, 31 y 33) representan el 80% de la distribución en los cánceres de células escamosas y de 94% en los adenocarcinomas. En la mayoría de los estudios, el HPV 18 predomina en los adenocarcinomas en términos absolutos o relativos. Las razones para tal especificidad son desconocidas. La selección positiva de HPV 16 en casos de cáncer cervical a través del espectro de neoplasias cervicales traslada la ventaja biológica de este tipo en plena expresión de su capacidad oncogénica.

Un estudio realizado entre mujeres con diferentes grados de inmunosupresión inducida por el VIH señalado en el probable aumento de la capacidad de VPH 16 para escapar de la vigilancia inmune en comparación con otros tipos de VPH como un posible mecanismo de esta ventaja. Al comparar la distribución del tipo de VPH en cáncer

cuello uterino y en las lesiones precursoras preneoplásicas HSIL / CIN 2/3 y en mujeres con citología normal en los meta- análisis publicados de la literatura, se observa que los VPH 16, 18 y 45 son los únicos tipos virales que se encuentran con mayor frecuencia en la forma de neoplasia invasiva que en las lesiones precursoras. Estos resultados se interpretan como si la capacidad de progresar era un aumento en las lesiones HSIL debido a estos tres tipos de VPH que las correspondientes lesiones atribuidas a otros tipos de VPH. Estos resultados son consistentes con algunas observaciones a partir de estudios de cohortes que indican que la probabilidad o progresión dada la persistencia es significativamente mayor en las mujeres expuestas a VPH 16 o 18 que a cualquier otros tipos virales.

Al estudiar la distribución de los tipos de VPH en el cáncer cervical en cinco regiones diferentes en el mundo, está claro que los VPH 16 y 18 son constantemente los dos primeros tipos implicados en todas las regiones exploradas hasta ahora. El VPH 45 parece ser un candidato natural para el tercer lugar de clasificación y cierta variabilidad adicional existe a partir de entonces para los tipos de VPH relativamente raros.

3. Otros factores de riesgo ambiental para el cáncer cervical.

La mayoría de los parámetros de comportamiento sexual que se relacionan con el cáncer de cuello uterino en el pasado están siendo reevaluados en estudios que consideraron la fuerte influencia de la presencia de VPH. Poco después de la introducción de la prueba del VPH en los protocolos de investigación, se hizo claro que los factores clave de riesgo que reflejan el comportamiento sexual, como el número de parejas sexuales, más que la probabilidad de exposición a VPH. Debido a la creciente evidencia de que el VPH es un factor necesario en cáncer de cuello uterino, que pronto se convirtió en un procedimiento estándar en los informes de los estudios de casos y controles para incluir análisis restringido a los casos de VPH positivos y controles para adecuadamente evaluar la contribución de los factores adicionales al riesgo de cáncer cervical. En relación con el cáncer cervical invasivo, el IARC estudio los factores de riesgo ambientales se discuten a continuación.⁷

a) El uso a largo plazo de anticonceptivos orales (AO)

Ha sido reportado que el uso de anticonceptivos orales por más de 5 años es un cofactor que incrementa 4 veces el riesgo de padecer cáncer de cérvix en mujeres portadoras de VPH. Otro hallazgo de las investigaciones epidemiológicas expone que tras un diagnóstico de displasia, en aquellas mujeres que consumen anticonceptivos orales, la progresión a carcinoma in situ es más rápida. Así mismo, al comparar el uso de anticonceptivos contra los métodos de barreras, se ha observado que este último brinda cierta protección contra el cáncer de cérvix por reducir la exposición a agentes infecciosos, específicamente la combinación de diafragma y crema espermicida, esta última constituida por agentes con acción antiviral.

Existen varios mecanismos por los cuales las hormonas sexuales (estrógeno y progesterona) pueden catalogarse como factores que favorecen los efectos celulares de la persistente infección por el VPH.²⁷

Uno de ellos es que en ausencia de hormonas, el receptor para estas es inactivo y se localiza en el núcleo de la célula blanco como un gran complejo molecular asociado a muchas proteínas de shock térmico.

Cuando la hormona se une a su receptor, se produce un cambio conformacional que provoca la dimerización del receptor, adquiriendo capacidad de unión a secuencias específicas de ADN.⁶ Existen regiones de regulación de la transcripción del ADN viral que contienen elementos de reconocimiento a hormonas⁷ y que aumentan el nivel de expresión de 2 genes virales el E6 y el E7.²⁷

Otro mecanismo descrito es su acción sobre determinados genes asociados a la regulación del ciclo celular y al programa de muerte celular. Estas hormonas inhiben la transactivación transcripcional mediada por p53 de genes involucrados en el arresto del ciclo celular y la apoptosis.

También los esteroides inhiben la efectiva respuesta inmunológica contra las lesiones inducidas por VPH, particularmente a través de la inhibición de la expresión del MHC I y II, moléculas encargadas del reconocimiento y presentación de péptidos virales.²⁷

El usar siempre AO se asoció con un significativo aumento de riesgo de cáncer cervical (OR=1.47; IC 95%= 01.02 a 02.12), con una clara relación dosis-respuesta con la duración. El uso de AO durante menos de 5 años no se relacionó con el riesgo de cáncer de cuello uterino (O=0.77; IC 95%=0.46-1,29), pero aumentó significativamente durante 5-9 años de uso (OR=2.72; IC 95%=1.36-5.46) y para 10 + años de uso (OR=4.48; IC 95%=2.24 a 9.36).⁷

b) Factores relacionados con la Reproducción

Paridad. Mujeres portadoras del ADN del VPH, con 7 o más embarazos a término, tienen un riesgo de padecer la enfermedad de 4 veces más que mujeres nulíparas o con menor número de hijos.²⁸

En los estudios de casos y controles IARC, mujeres con HPV que informaron de siete o más embarazos a término tuvieron un aumento en el riesgo de cuatro veces mayor de cáncer de cuello uterino, en comparación a las mujeres VPH positivas similares que eran nulíparas (OR = 3.8; IC 95%=2.7 a 5.5).⁷

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.

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. Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto por lo que es un punto bastante controvertido.²⁹

Como se mencionó anteriormente la puerta de entrada del VPH es el epitelio erosionado, lo cual es muy frecuente tras los partos. Sin embargo, sólo en aquellas mujeres con menos de 16 años, donde el epitelio está en fase de transición este es más susceptible a las lesiones.²⁹

c) El consumo de cigarrillos

El tabaquismo se ha asociado con las presencias de carcinomas de célula escamosas, predominantes en el cáncer cérvico uterino, el de pulmón y el de laringe. Se ha propuesto la hipótesis de que los carcinógenos procedentes del consumo del tabaco (nicotina y cotina), al ser transportados por el sistema circulatorio y llegar al epitelio cervical, puedan iniciar o actuar como cocarcinógenos en las células ya afectadas por agentes transformantes posiblemente por transmisión venérea como el VPH y el herpes virus tipo II.²⁹

Otro mecanismo atribuido a este factor para explicar su efecto en el cáncer de cérvix, es la inducción indirecta de inmunosupresión y la reducción de antioxidantes provenientes de la dieta.

Sin embargo, actualmente se le da una importancia moderada a este factor pero se acepta que, junto a otros, aumenta 3 veces el riesgo de padecer la enfermedad comparado con las mujeres no fumadoras y se ha reportado que existe una fuerte relación dosis-respuesta.²⁹

Los resultados combinados de los estudios de la IARC encontraron que "Haber fumado alguna vez" se asoció significativo con doble de riesgo de cáncer de cuello uterino con una dosis respuesta significativa. Estos hallazgos son consistentes con los encontrados para "actual fumador vs. nunca fumado" entre las mujeres VPH positivas para lesiones cervicales pre - neoplásica en casi todos los estudios de cohortes en Costa Rica (OR=2.3), Portland (OR = 2.7 para el NIC 2-3), en Copenhague (OR=1.9) y una cohorte grande en Manchester (OR = 2.2). El programa de la monografía de la IARC revisando

La evidencia del 2002 llegó a la conclusión de que el tabaquismo era un factor de riesgo independiente para el cáncer de cuello de útero. Sin embargo, los mecanismos por los cuales cigarrillo fumar puede afectar el cáncer de cuello uterino (es decir, un efecto directo de los metabolitos del tabaco, relacionados con un efecto indirecto para la inmunosupresión inducida por el tabaco o a la reducción antioxidantes dietéticos) es difícil de alcanzar.⁷

d) Co-infección con la Inmunodeficiencia Humana virus

La respuesta inmune 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.

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 16 disminuida. Un ejemplo evidente ha sido demostrado en pacientes infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana 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 inmune contra la progresión de la enfermedad. 17 Además, el comportamiento de los mecanismos efectores de la respuesta inmune en enfermedad.17 Además, el comportamiento de los mecanismos efectores de la respuesta inmune en pacientes con lesiones del cuello uterino, varían según el estadio y el tipo de VPH que infecta.²⁹

La regresión de las lesiones inducidas por VPH están acompañadas de una reacción característica de hipersensibilidad retardada dependiente de linfocitos T auxiliares (Th) de acuerdo con lo publicado por la Agencia Internacional para investigaciones sobre el cáncer, 1997.

Se ha informado la existencia de un desbalance en el patrón de interleucinas producidas por las células T donde se afecta el patrón Th1 y se detecta disminución en los niveles de interferón gamma y un aumento de la interleucina 10 (IL-10), que se corresponde con el patrón Th2. Estas alteraciones inducen trastornos en la secuencia de eventos necesarios para que la respuesta inmune, tanto humoral como celular, sea efectiva.

La evidencia de una supuesta interacción entre el VPH y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el origen del cáncer de cuello uterino fue reconocida formalmente cuando cáncer de cuello uterino fue incluido como uno de los criterios de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) entre las mujeres VIH positivas. La literatura posteriormente en gran medida ha confirmado la evidencia aunque algunos factores de confusión de la asociación epidemiológica tienden a oscurecer los resultados sobre todo el fuerte impacto de la detección en algunas poblaciones, la vigilancia médica de los portadores del VIH en los países desarrollados y la breve supervivencia de las pacientes de VIH/SIDA en muchas poblaciones en alto riesgo de cáncer cervical en relación con los intervalos de tiempo entre la infección por el VPH y el cáncer cervical.⁷

e) Agentes de transmisión sexual

Las enfermedades ginecológicas pueden afectar el crecimiento de la flora bacteriana vaginal. Existe una fuerte asociación entre *Trichomonas vaginalis* y el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino (se incrementa en 3 veces).

Por otra parte, la *Gardnerella vaginalis* es detectada en el 50 % de las pacientes con tumores malignos del cérvix, lo que sugiere que puede estar fuertemente asociada con el cáncer de cuello uterino. El complejo N-cadherina/catenina es un componente estructural importante en la adhesión de las células epiteliales. Bajo determinadas condiciones, la -catenina puede ser liberada de este complejo, luego de lo cual se une a determinados factores de transcripción en el núcleo de las células. Este mecanismo estimula la expresión de genes que regulan la apoptosis y el ciclo celular. En estudios in

in vitro se ha demostrado que la clamidia rompe el complejo provocando el secuestro de la N-cadherina con la inclusión de la clamidia. Este puede ser el mecanismo por el cual esta última altera la función de las células epiteliales y contribuye a la transformación maligna de la célula.

f) ***Dieta y factores nutricionales***

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.

Se conoce que los genes metilados ("imprinting" genómico) son inactivos, mientras que los no 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,¹¹ así el folato, la vitamina B6, la vitamina B12 y la metionina pueden tener su mecanismo de acción en la prevención del cáncer de cuello uterino a través de su papel en la metilación.

Se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión de los niveles de folato lo cual se ha relacionado con el aumento de riesgo de aparición de la enfermedad en múltiparas. La ingestión de comidas ricas en vitamina A y, particularmente, en retinol fue asociado 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.²⁹

g) **Características de la conducta sexual**

Número de compañeros sexuales. Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH. Por ejemplo,

las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanentes u ocasionales.²⁹

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 cervicouterino 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.³⁰

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.

En un estudio realizado se encontró que los maridos de las mujeres que integraban el grupo de casos con cáncer habían tenido mayor número de compañeras sexuales que los maridos de las mujeres pertenecientes al grupo control; de la misma forma se halló que habían tenido la primera relación sexual a edad más precoz y mostraban una historia mayor de enfermedades venéreas. Otras características que presentaban con mayor frecuencia eran más cantidad de visitas a prostitutas y el hábito de fumar.³¹

h) Factores psicosociales

Condición socioeconómica y cultural. Hay gran cantidad de datos que son controvertidos respecto a la asociación que se da entre cáncer de cuello uterino 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 cáncer del cuello uterino, pero existen estudios que muestran a las universitarias como las que más lo sufren.³¹

La pregunta es si esta condición implica mayor exposición al VPH o dificultades 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.³²

En varios estudios se ha demostrado que en Estados Unidos las mujeres de ascendencia hispánica o africana tienen más riesgo de adquirir VPH y experimentar lesiones premalignas 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.³³

Educación en salud. Lindau y cols. encontraron en 529 mujeres que asistían a una clínica ambulatoria para mujeres que aquellas con menor nivel académico (menos de 9º grado) acuden hasta 2,5 veces menos a citología, lo que está ligado con el grado de conocimientos generales en salud.³⁴ Esto tiene implicaciones críticas, pues en la medida que la mujer no sepa y entienda las razones para las cuales se requiere la toma periódica de citologías hay dificultades para que acuda regularmente a sus controles o cumpla con las instrucciones en caso de lesiones de bajo grado.³⁵⁻³⁶

De ahí que los estudios que han evaluado las barreras para la toma de citología, además de las propiamente administrativas, se encuentre el desconocimiento de las pacientes y planteen que una de las estrategias clave es el desarrollo de programas de educación de usuarias.³⁷⁻³⁸

LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX.

El cáncer de cuello uterino se puede desarrollar a partir de cualquiera de los tejidos que componen el mismo, fundamentalmente a partir de los epitelios de revestimiento:

epitelio pavimentoso poliestratificado del ex cérvix (carcinomas epidermoides) o epitelio glandular del endocérvix (adenocarcinomas). Van a estar precedidos por una fase generalmente larga en el tiempo de enfermedades preinvasoras. El término displasia de cuello uterino se introdujo a finales de los años 50 para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el carcinoma “in situ” (células carcinomatosas en todo el espesor del epitelio sin interrumpir la membrana basal). Richart, en 1969, insistió aún más en esta cuestión publicando que el cáncer cervical invasivo de células escamosas es el resultado final de la atipia displásica intraepitelial progresiva que sucede en el epitelio metaplásico de la Zona de Transformación (ZT) cervical. Fue pionero en la investigación de la historia natural de los precursores del cáncer cervical, proponiendo el término de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC o CIN) para explicar el espectro de daño tisular, estableciendo tres grados de afectación: CIN I o displasia leve, CIN II o displasia moderada y CIN III o displasia grave/carcinoma in situ. Con la confirmación de las teorías etiológicas que relacionaron el cáncer de cérvix y la infección por VPH surgió la necesidad de modificar la terminología usada hasta entonces, sobre todo en el campo de la citología. Así es como surgen las sucesivas clasificaciones de Bethesda cuya última edición en 2001 pretende adaptarse a los nuevos conocimientos y a las preguntas que todos se hacían.²⁶

Cambios en la clasificación de las lesiones premalignas del cáncer cervical

El concepto y la terminología de las alteraciones premalignas del epitelio cervical han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se usó el término “carcinoma in situ” para designar a las lesiones que se limitaban al epitelio cervical. En 1949 Papanicolaou introdujo el término “displasia” para designar cambios epiteliales menos acusados. Posteriormente - en 1953 - Reagan JW11 consagró este término en histopatología cervical. La demostración de cambios histológicos similares en algunas displasias y el CIS condujo, a principios de los setenta, a la introducción del concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN/NIC), el cual los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. Esta terminología sigue empleándose en la actualidad en el diagnóstico histológico. El

término neoplasia cervical intraepitelial de grado III (NIC 3) incluye los CIS y las displasias severas. La mayoría de patólogos coinciden en que la CIN 3 puede ser comparable con el CIS, sea la displasia severa mencionada o no.²⁶

La clasificación de las neoplasias cervicales intraepiteliales tiene una baja reproducibilidad diagnóstica, tanto en material citológico como histológico, y sobre todo en las lesiones menos graves. Este hecho junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical hicieron que en 1989 se propusiera el Sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas, incluyendo nuevos conceptos relacionados con la infección por virus del papiloma humano (VPH). En el año 2001 se revisó y modificó ligeramente dicha clasificación. A pesar de que la correspondencia entre las diferentes categorías de las tres clasificaciones no es absoluta, a efectos prácticos se aceptan las equivalencias entre las diferentes clasificaciones que se muestran en la Tabla 1.²⁶

Tabla 1 Clasificaciones de las lesiones premalignas de cuello uterino.

Lesiones premalignas	Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN/NIC)	Neoplasia Cervical Intraepitelial (SIL)
Displasia leve	NIC 1	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	NIC 2	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia severa	NIC 3	
Carcinoma in situ		

En el Sistema Bethesda se sustituye el término neoplasia intraepitelial por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia que las LSIL corresponden a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL equivalen a verdaderos cambios premalignos que se corresponden con los siguientes términos utilizados en clasificaciones anteriores: *displasia moderada (CIN 2)*, *displasia severa (CIN 3)* y *carcinoma in situ*. La determinación del tipo de VPH en las lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo.³⁹

Adicionalmente, la terminología Bethesda obliga a incluir en el informe citológico la calidad de la muestra (adecuada o inadecuada) e incorpora un término nuevo (*atypical squamous cells of unknown significance*, ASCUS) para clasificar aquellas alteraciones citológicas equívocas que no permiten descartar totalmente la presencia de una lesión intraepitelial, pero tampoco son suficientes para diagnosticarla. En la actualidad en la mayoría de laboratorios de anatomía patológica se sigue la clasificación denominada *The 2001 Bethesda System (2001TBS)* (Tabla 2). Uno de los cambios más significativos respecto a la nomenclatura anterior (*The 1991 Bethesda System*) es la división del diagnóstico ASCUS en dos categorías: ASC-US y ASC-H, en función de la probabilidad que se corresponda con lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado. La atipia mínima o indeterminada ha sido siempre un reto en el área del diagnóstico citológico: plantea problemas de definición, reproducibilidad y sensibilidad y, sobre todo, de seguimiento y manejo de los casos, lo que llevó a establecer un consenso sobre el tema.³⁹

Tabla 2 Clasificación citológica de Bethesda, 2001: resultados e interpretaciones.³⁹

1. Negativo para lesión intraepitelial o malignidad:

Cuando no existe evidencia celular de neoplasia, aunque existan otros hallazgos no neoplásicos como microorganismos.

2. Células epiteliales anormales:

2.1 Células escamosas

2.1.1 Células escamosas atípicas (ASC) (*atypical squamous cells*).

- de significado indeterminado (ASC-US) (*atypical squamous cells of undetermined significance*).
- que no pueden excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H) (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*).

2.1.2 Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) (*low grade squamous intraepithelial lesion*). Incluye infección por VPH / displasia leve / CIN 1 (cervical intraepithelial Neoplasia de grado 1).

2.1.3 Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (*high grade squamous intraepithelial lesion*). Incluye displasia moderada y severa / CIN 2 (cervical intraepithelial neoplasia de grado 2) y CIN 3 (cervical intraepithelial neoplasia de grado 3) / carcinoma Escamoso *in situ*.

2.1.4 Con características sospechosas de invasión.

Si se sospecha invasión.

2.1.5 Carcinoma escamoso.

2.2 Células glandulares

2.2.1 Células glandulares atípicas (AGC) (*atypical glandular cells*): **células endocervicales, Células endometriales o células glandulares sin especificar origen.**

2.2.2 Células glandulares atípicas, posiblemente neoplásicas.

2.2.3 Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS).

2.2.4 Adenocarcinoma endocervical, endometrial, extrauterino o sin especificar.

En esta evolución histórica de las clasificaciones podemos comprobar la tendencia *marcadamente simplificadora de las mismas, ya que de los cuatro grados de la primera se ha llegado a las dos categorías del Sistema Bethesda pasando por los tres grados de Richart RM, con una duración media de unos 20 años de cada una de las anteriores clasificaciones a la actual.*³⁹

Evolución natural de los precursores del cáncer cervicouterino

A pesar de la exposición frecuente de las mujeres a los VPH, la aparición de neoplasia cervical es poco común.

La mayoría de las anomalías cervicales causadas por la infección por VPH tienen poca probabilidad de progresar a NIC o a cáncer cervicouterino de alto grado, pues la mayoría retroceden por sí mismas. El largo plazo que transcurre entre la infección inicial y la enfermedad evidente indica que pueden ser necesarios varios cofactores (diferencias genéticas, efectos hormonales, carencias de micronutrientes, tabaquismo o inflamación crónica) para que avance la enfermedad. La regresión espontánea de la NIC también parece indicar que muchas mujeres pueden no estar expuestas a dichos cofactores.

Varios estudios han abordado la evolución natural de la NIC, haciendo hincapié en la regresión, la persistencia y la progresión de la enfermedad (McIndoe et al., 1984; Ostor et al., 1993; Mitchell et al., 1994; Melinkow et al., 1998; Holowaty et al., 1999). Han revelado que la mayoría de las lesiones de bajo grado son transitorias; que en la mayoría de los casos vuelven a la normalidad en plazos relativamente cortos o no progresan a formas más graves. En cambio, es mucho más probable que la NIC de alto grado se convierta en cáncer invasor, aunque también algunas de estas lesiones persisten como tales o retroceden. El intervalo medio para que los precursores progresen a cáncer invasor va de 10 a 20 años. Algunos estudios han intentado resumir las tasas de regresión, persistencia y progresión de la NIC. Aunque estos estudios tengan muchas limitaciones, proporcionan ciertas pistas sobre el comportamiento

biológico de tales lesiones. En el **cuadro 3** se presenta el análisis de los resultados combinados de los estudios publicados de 1950 a 1993 (Ostor et al., 1993). En otro resumen, la probabilidad acumulada para todos los grados de NIC estudiados tanto por citología como por histología es de 45% de regresión, 31% de persistencia y 23% de progresión (Mitchell et al., 1994). Las tasas de progresión a cáncer invasor en estudios de seguimiento por biopsia de pacientes con carcinoma in situ se situaban entre 29% y 36% (McIndoe et al., 1984).⁴⁰

Categoría del NIC	Regresión	Persistencia	Progresión a NIC 3	Progresión a cáncer invasor
NIC 1	57%	32%	11%	1%
NIC 2	43%	35%	22%	1.5%
NIC 3	32%	56%	-	12%

Un metanálisis de 27.000 mujeres dio las tasas ponderadas de progresión a H-LIE y a cáncer invasor a los 24 meses, según la anomalía citológica de referencia, que se presentan en el **cuadro 4**. (Melinkow et al., 1998). Holowaty et al. (1999) calcularon el RR de progresión y de regresión de displasias moderadas y avanzadas en un seguimiento de 2 años, tomando como referencia la displasia leve. El RR de CIS fue 8,1 para la displasia moderada y 22,7 para la displasia grave. El correspondiente RR de cáncer invasor fue 4,5 y 20,7 respectivamente. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical.⁴⁰

Anomalía citológica	Regresión a la normalidad en 24 meses	Progresión a H-LIE a los 24 meses	Progresión a cáncer invasor a los 24 meses
ASCUS	68.2%	7.1%	0.3%
L-LIE	47.4%	20.8%	0.2%
H-LIE	35.0%	23.4%(persistencia)	1.4%

CIN I

Lesión intraepitelial que se caracteriza por la presencia de células atípicas, con pérdida de la maduración citoplasmática, en el tercio inferior del epitelio. En los dos tercios restantes se encuentran también núcleos atípicos, pero con citoplasmas maduros similares a los de las células intermedias o superficiales del epitelio no afectado.

Se ha observado que la lesión de CIN I remite con particular frecuencia, en especial en adolescentes y mujeres jóvenes, en las que a los 12 meses han remitido el 61% de las lesiones y a los 36 meses el 91%

La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas. En estudios prospectivos, el riesgo de desarrollar CIN II-III durante el seguimiento de lesiones CIN I confirmadas por biopsia fue del 9-16 %, lo que representa menos del 1% el riesgo de cáncer invasivo. En cuanto al aclaramiento, los análisis virológicos parecen evidenciar que precede a la remisión de los cambios citológicos. Los datos indican que puede evitarse el sobretratamiento de las mujeres con citología de LSIL mediante un período de seguimiento que permita el aclaramiento de la infección por el VPH y la remisión de la lesión.¹⁹

HSIL: CIN II / CIN III / Ca in situ

HSIL es el término histológico que abarca el conjunto de alteraciones de la maduración y diferenciación epitelial, correspondiente al CIN II y CIN III. Constituye la verdadera lesión precursora del cáncer de cérvix, que dejado a evolución espontánea, progresaría a una lesión maligna en muchos casos.

CIN II: Proliferación de células con núcleos atípicos y pérdida de maduración citoplasmática que ocupan como máximo dos tercios inferiores de epitelio. En el tercio superior se encuentran células con núcleos atípicos y citoplasmas maduros.

CIN III: Proliferación de células atípicas con pérdida de la maduración citoplasmática supera los dos tercios inferiores del epitelio, afectando al tercio superior bien parcialmente o bien en su totalidad (carcinoma in situ).

Dentro de las lesiones premalignas del cérvix uterino se incluyen también las lesiones glandulares, que son mucho menos frecuentes. Las lesiones cervicales preinvasoras tienen su correspondencia citológica en el llamado AGC o atipia glandular citológica que cuando suponen sospecha de neoplasia se citan como AGC-N. El adenocarcinoma in situ sería el grado máximo de aquella lesión preinvasora y tiene también su correspondencia citológica con el acrónimo AIS.

El carcinoma invasivo de cuello uterino aparece cuando una lesión intraepitelial o un adenocarcinoma “in situ” invade la membrana basal del epitelio y las células tumorales colonizan el estroma subyacente. En la clasificación de la FIGO se incluye el concepto de carcinoma microinvasor (estadio Ia-1, Ia-2) basándose en el hecho de que sería posible un tratamiento individualizado y más conservador del mismo. Se define como la existencia de una infiltración del estroma igual o menor de 5 mm en profundidad e igual o menor de 7 mm en superficie.

DIAGNOSTICO POR COLPOSCOPIA

El estudio colposcópico ofrece la posibilidad de estudiar in vivo el comportamiento biológico del epitelio cervical y proporciona un complemento a la exploración ginecológica principalmente, es decir, la valoración precisa del cuello uterino en una paciente con citología anormal, donde se muestra la distinción entre las imágenes normales y las que caracterizan a las lesiones de bajo y alto grado;3-4 asimismo, descarta la existencia de cáncer invasor inicial y permite realizar biopsias dirigidas. En la época en que la colposcopia era utilizada sólo por unos cuantos, la mayoría de los ginecólogos consideraban que el procedimiento era confuso, tardado, poco digno de confianza y costoso. Sin embargo, en los últimos años ha logrado demostrar su utilidad, despertar gran interés y su utilización es ya, prácticamente, rutinaria. ⁴¹

La terminología colposcópica debe ayudar a describir las imágenes observadas y a que al transmitir la información de una persona a otra, ambos piensen lo mismo; además, la imagen observada debe tener una exacta correlación cito e histopatológica.

Durante el Primer Congreso Mundial de Patología Cervical y Colposcopia, en Mar del Plata, Argentina, en 1972, se fundó la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical (IFCPC, por sus siglas en inglés). Su objetivo, entre otros, era difundir los conocimientos, promover la investigación y realizar actualizaciones en las áreas de su denominación, así como estimular la creación de sociedades nacionales para contribuir a la estandarización de la terminología, de la evaluación diagnóstica y de la terapéutica de las enfermedades del aparato genital inferior. En la actualidad, la IFCPC está formada por 32 sociedades nacionales, que incluyen a México y que está representada por la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical. La IFCPC ha efectuado 11 congresos internacionales en diferentes países y el más reciente tuvo lugar en Cancún, México. La primera terminología colposcópica internacional fue aprobada en 1975, durante el Segundo Congreso Mundial de Patología Cervical y Colposcopia, y fue publicada por Staffl en 1976.

Esta terminología fue revisada en 1987, durante el Sexto Congreso Mundial, en Sao Paulo, Brasil, las modificaciones fueron aprobadas durante el Séptimo Congreso Mundial en Roma, en 1990, y fue publicada por Staffl y Wilbanks en 1991.

Los aciertos de la terminología de 1990 fueron: a) introducir un sistema de graduación binaria basado en la morfología de los cambios epiteliales y la existencia de vasos anormales; b) clasificar estos hallazgos colposcópicos en cambios mayores y menores, dando así idea de la gravedad de las lesiones; c) considerar la erosión como un cambio mayor y la leucoplasia como cambio mayor o menor según su morfología.

La terminología de 1990 fue sujeta a una nueva revisión por el Comité de Nomenclatura que se formó durante el X Congreso Mundial, en Buenos Aires, en 1999, el cual tuvo

como jefe a P. Walker. Esta nueva terminología se presentó en el XI Congreso Mundial, en Barcelona, en el 2002, y fue publicada por Walker y colaboradores en el 2003. Esta nueva terminología permite al médico, tanto experimentado como en capacitación, acercarse mejor al proceso diagnóstico y a la correlación con los otros métodos de evaluación (citopatología e histopatología), ya que es una terminología pragmática, con inferencia para la mejor aplicación del tratamiento.

La IFPCP recomienda que esta nueva terminología se aplique de inmediato en el diagnóstico, tratamiento e investigación del cáncer cervical. Sin embargo, ésta no es fija y se anticipa que puede modificarse en el futuro, según los adelantos científicos

Cuadro 1. Terminología colposcópica 2002
<i>I. Hallazgos colposcópicos normales</i>
Epitelio escamoso original Epitelio columnar o cilíndrico Zona de transformación normal
<i>II. Hallazgos colposcópicos anormales</i>
Epitelio acetoblanco plano Epitelio acetoblanco denso* Mosaico fino Mosaico burdo* Punteado fino Punteado burdo* Yodo negatividad parcial Yodo negatividad* Vasos atípicos*
<i>III. Características colposcópicas sugerentes de cáncer invasor. Superficie irregular, erosión o ulceración</i>
A. Cambio acetoblanco denso B. Puntilleo y mosaico ancho e irregular C. Vasos atípicos

IV. Colposcopia insatisfactoria
Unión escamocolumnar no visible Inflamación o atrofia graves, traumatismo Cuello uterino no visible
V. Hallazgos misceláneos
Condiloma Queratosis Erosión Inflamación Atrofia Deciduosis polipos
* Cambios mayores

DESCRIPCIÓN DE LA TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA 2002 ⁴¹

I. Hallazgos colposcópicos normales.

A. Epitelio escamoso original. El epitelio escamoso originales liso, rosado, sin rasgos distintivos, localizado originalmente en el cuello uterino y la vagina. No hay remanentes identificables de epitelio columnar, como: epitelio secretor de moco, aperturas de túneles o criptas o quistes de Naboth. El epitelio no muestra la imagen acetoblanca con la aplicación de ácido acético y con la aplicación de yodo Lugol tomará un tono de color marrón.

B. Epitelio columnar. El epitelio columnar es de una capa, productor de moco y se extiende entre el endometrio y el epitelio escamoso original o el escamoso metaplásico en la caudal. A la colposcopia, después de la aplicación de ácido acético, se visualiza como racimo de uvas. El epitelio columnar está presente, por lo regular, en el endocérvix y puede estar en el ectocérvix (ectopia) o, en raras ocasiones, en la vagina.

C. Zona de transformación. La zona de transformación es el área entre el epitelio escamoso original y el epitelio columnar, en la cual se identifican grados variables de maduración. En sus diferentes componentes de maduración, el epitelio metaplásico puede teñirse blanco suave con la aplicación de ácido acético y parcialmente marrón con la aplicación de la solución de Lugol. Los componentes de una zona de transformación normal pueden ser islotes de epitelio columnar rodeados por epitelio escamoso metaplásico, aperturas glandulares y quistes de Naboth.

Existen tres tipos de zonas de transformación. Tipo 1: es totalmente ectocervical y visible; puede ser pequeña o grande; tipo 2: tiene un componente endocervical, es completamente visible y puede tener un componente ectocervical, que puede ser pequeño o extenso; tipo 3: tiene un componente endocervical que no es completamente visible y puede tener un componente ectocervical, pequeño o grande. En un porcentaje pequeño de mujeres la zona de transformación puede extenderse de forma caudal en el tercio superior de la vagina, formando un triángulo posterior o anterior, que puede mostrar un patrón de vasos en forma de mosaico regular y puede teñirse parcialmente después de la aplicación de yodo Lugol o ser negativa por completo.

Características colposcópicas sugerentes de cambios metaplásicos

- A) Superficie lisa fina, con vasos de calibre uniformes.
- B) Cambios acetoblanco tenues.
- C) Positividad parcial o negativa a la aplicación de la solución de Lugol.

II. Hallazgos colposcópicos anormales

A. *Epitelio acetoblanco*: después de la aplicación de ácido acético diluido las áreas de alta densidad nuclear aparecen blancas. Aunque esto puede ocurrir en casos de metaplasia inmadura, generalmente, a mayor gravedad de la lesión, el cambio acetoblanco es más denso, de aparición más rápida y más persistente. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular.

B. Punteado: patrón focal en el que los capilares aparecen en forma de puntos. Entre más fino es el aspecto punteado, más probable es que la lesión sea de bajo grado o metaplasia. Quizá el punteado más burdo corresponde a una lesión de alto grado.⁴⁰

C. Mosaico: apariencia colposcópica focal en la cual la formación de nuevos vasos aparece como un patrón rectangular semejante a un mosaico. Entre más pequeño es el mosaico mayor probabilidad de que la lesión sea de bajo grado o metaplasia. Cuanto más irregular, amplio y burdo sea el mosaico mayor probabilidad de que sea una lesión de alto grado.

D. Negatividad al yodo: después de la aplicación de yodo Lugol el epitelio escamoso maduro, que contiene glucógeno, se teñirá de marrón intenso. Las áreas yodonegativas pueden representar metaplasia inmadura, neoplasia intraepitelial cervical o estados de concentraciones bajas de estrógenos (por ejemplo, atrofia). La apariencia moteada en un área con cambio acetoblanco tenue puede representar metaplasia inmadura o neoplasia intraepitelial de bajo grado. La negatividad total al yodo, así como la coloración amarilla en un área que aparentaba ser fuertemente acetoblanca es muy sugerente de neoplasia intraepitelial de alto grado.

E. Vasos atípicos: apariencia colposcópica focal anormal en la cual el patrón de vasos sanguíneos aparece no como puntilleo o mosaico o como los vasos delicadamente ramificados del epitelio normal, sino como vasos irregulares con cursos abruptos e interrumpidos semejantes a comas, capilares en tirabuzón o formas semejantes a espaguetis.

Hallazgos colposcópicos sugerentes de enfermedad de bajo grado (cambios menores)

- A) Superficie lisa con borde externo irregular.
- B) Cambio acetoblanco tenue, de aparición lenta y rápida desaparición.
- C) Positividad parcial al yodo, leve, frecuentemente moteada.
- D) Puntilleo fino y mosaico regular fino.

Hallazgos colposcópicos sugerentes de enfermedad de alto grado (cambios mayores) ⁴¹

- A) Superficie generalmente lisa con un borde externo definido.
- B) Cambio acetoblanco denso, que aparece de forma temprana y tarda en desaparecer; puede ser blanco ostión.
- C) Yodo negatividad, aspecto amarillo en un epitelio previamente blanco denso.
- D) Puntilleo grueso y mosaico irregular de diferente tamaño.
- E) Cambio denso acetoblanco en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular.

III. Características colposcópicas sugerentes de cáncer invasor

- A) Superficie irregular, erosión o ulceración
- B) Cambio acetoblanco denso.
- C) Puntilleo y mosaico ampliamente irregular.
- D) Vasos atípicos.

IV. Colposcopia insatisfactoria

Un examen colposcópico no satisfactorio ocurre cuando la unión escamocolumnar no puede visualizarse. También sucede cuando hay traumatismo, inflamación o atrofia asociada que impide la observación completa del cuello uterino o cuando éste no es visible.

V. Hallazgos misceláneos

- A. Condiloma: pueden ocurrir en o fuera de la zona de transformación e indican infección por virus del papiloma humano.
- B. Queratosis: patrón colposcópico focal en el que hay hiperqueratosis y que aparece como una placa blanca elevada. El cambio blanco está presente antes de aplicar el ácido acético y puede imposibilitar la visualización adecuada de la zona de transformación subyacente.
- C. Erosión: la erosión verdadera representa un área desnuda de epitelio. Puede haber sido originada por traumatismo y puede ser una indicación de que la superficie epitelial es vulnerable y quizás anormal.

D. Inflamación.

E. Atrofia: cambio debido a la deficiencia de estrógenos.

F. Deciduosis: cambio identificado en el embarazo.

G. Pólipos.

LIMITACIONES DE LA NUEVA TERMINOLOGÍA ⁴¹

Las limitaciones de la nueva terminología son:

a) *Poca precisión acerca de las imágenes colposcópicas de la neoplasia glandular.* La terminología 2002 se refiere casi exclusivamente a las imágenes colposcópicas del cáncer cervical escamoso o epidermoide, preinvasor o invasor. Le da muy poca importancia al adenocarcinoma cervical, que con la disminución del primero se vuelve cada vez más frecuente (entre 8 y 23% de todos los casos). Al describir el epitelio acetoblanco se señala que si este cambio es denso y aparece en el epitelio columnar puede indicar neoplasia glandular. Utilizar este término tan ambiguo (enfermedad glandular) es restar importancia a un problema cada vez más serio y frecuente.

Es una limitación importante no señalar siquiera que puede tratarse de la forma preinvasora de la neoplasia glandular (adenocarcinoma in situ). De igual forma, en la descripción de las características colposcópicas de las lesiones de alto grado se presenta la posibilidad de que un cambio acetoblanco denso en el epitelio glandular puede indicar enfermedad glandular. Por desgracia se omiten otras manifestaciones de cambios preinvasores o invasores del adenocarcinoma cervical, que han sido descritos por Wright.

b) No relacionar la descripción de la colposcopia no satisfactoria con los diferentes tipos de la zona de transformación. En la descripción de las razones por las que una colposcopia es catalogada como no satisfactoria se hace referencia a que la unión escamocolumnar no es visible, pero se omite toda referencia a los tres diferentes tipos de zona de transformación que aparecen en la terminología 2002 como novedad.

c) *No hay descripción de los condilomas exofíticos.* Se señala que los condilomas pueden aparecer dentro o fuera de la zona de transformación pero no se describen. Son un hallazgo importante porque pueden hacer pensar al colposcopista que se trata de una masa neoplásica exofítica y que, por lo tanto, mientras se espera el resultado de la biopsia se adelanta a la paciente la posibilidad de un avanzado cáncer invasor.

d) *Características colposcópicas del cáncer invasor poco precisas.* En el apartado III, al referirse a las imágenes que pueden sugerir cáncer invasor, aparecen la erosión, que está colocada entre los hallazgos misceláneos (apartado V), y la ulceración, que no se encuentra en ningún otro lado. Debe hacerse más hincapié en las lesiones que hacen sospechar la existencia de un cáncer invasor muy incipiente, que es una de las utilidades más precisas y valiosas de la colposcopia, ya que en caso de haber sospecha colposcópica de invasión el manejo de la paciente puede ser totalmente diferente.

e) *No hay descripción de la inflamación.* La inflamación, que es causa de colposcopia no satisfactoria y aparece también como hallazgo misceláneo, no se describe. Se omiten algunos patrones colposcópicos característicos, como: la imagen en fresa de la tricomoniasis o la cervicitis mucopurulenta aguda de la infección por Chlamydia (micoplasma y ureaplasma) o gonococo.

f) *No hay descripción de la deciduosis.* La deciduosis no se describe, sólo se indica que se identifica durante el embarazo. Aunque no es frecuente, es una de las imágenes que más confusión pueden ocasionar al malinterpretarse. La biopsia cervical en la mujer embarazada, aunque no está contraindicada, debe hacerse con cuidado y contando con todas las posibilidades de realizar hemostasia.

g) *No hay descripción de los pólipos.* Esta imagen también debe describirse, sobre todo porque se presta a diagnóstico diferencial con neoplasia. La superficie íntegra y la ausencia de necrosis son dos de sus características.⁴¹

VIII.DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal durante el periodo Julio a diciembre del 2013.

Área de estudio

Se realizó en la clínica de Lesiones Tempranas del Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Alemán Nicaragüense, Managua.

Población de estudio:

Fueron todas las mujeres (N. 1003) que acudan a consulta externa de Gineco-Obstetricia del Hospital Alemán Nicaragüense durante el periodo ya establecido.

La muestra (N.70) fue conformada por conveniencia por todas las pacientes que tengan un reporte de Papanicolaou anormal, estudio por colposcopia y cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes de sexo femenino quienes tuvieron reporte de Papanicolaou y en quienes se encontró indicación para la realización de colposcopia:

1. ASC-H
2. ASCUS persistentes
3. LIE de bajo grado
4. LIE de Alto grado
5. Carcinoma de Células epiteliales
6. AGC
7. Inflamación severa persistente
8. Sospecha clínica de malignidad aun cuando la citología sea negativa

Criterios de exclusión

- Paciente a quienes se les realizó prueba de Papanicolaou con reporte normal
- Pacientes con papanicolau anormal que no se realizó colposcopia.
- Pacientes con Papanicolaou anormal que su seguimiento fue en privado
- Pacientes cuyo diagnóstico por colposcopia no reporta infección VPH y o lesiones pre malignas.

Recolección de la información

La fuente de información fue secundaria, a través de los expedientes clínicos que se encuentran en el sitio de estudio. El instrumento de recolección fue una ficha que incluyó las variables en estudio. Se solicitó autorización a la dirección del hospital de estudio para tener acceso a los expedientes clínicos.

Se seleccionaron todas las pacientes que estuvieron en libro de registro de la clínica de lesiones tempranas con reporte de Papanicolaou y colposcopia luego se procederá a solicitar los expedientes para completar la ficha de recolección de datos.

Análisis

Se usó el software SPSS versión 20.0. Se calculará porcentualmente en número de casos de VPH y las lesiones pre invasivas de cuello uterino. El análisis de las variables discretas fue a través de razones, porcentajes y tablas de contingencia.

Aspectos éticos de la investigación

Se solicitó permiso a la dirección del hospital para la revisión de los expedientes clínicos. Se garantizó la confidencialidad de la información.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR
Edad	Edad en años cumplidos desde su nacimiento hasta el momento del estudio.	< 20 20-34 35-49 59-69 ≥ 70
Procedencia	Residencia habitual de la paciente.	Urbana Rural
Escolaridad	Se considerará baja escolaridad un nivel de primaria o menos; y alta un nivel de secundaria o superior.	Baja Alta
Estado civil	Tipo de relación conyugal.	Soltera Casada Acompañada
Religión	Creencia religiosa que profesa la paciente.	Católica Evangélica Otra Ninguna
Ocupación	Tipo de actividad laboral remunerada o no realizada por la paciente.	Ama de casa Doméstica Técnica Profesional Otra
Tabaquismo	hábito psicobiológico de la paciente de consumo habitual de tabaco	Si NO

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo $IMC= Masa / estatura^2$	Bajo Peso $\leq 18,5$ Normal 18,5 – 24,99 Sobrepeso ≥ 25 Obesidad ≥ 30
Inicio de vida sexual activa	Edad a partir de la cual se inicia a tener relaciones sexuales	10-14 15-19 ≥ 20
Gesta	Número de embarazos previos.	0 1 a 2 ≥ 3
Para	Número de Partos vaginales con producto mayor de 20 Semanas de Gestación	0 1–2 ≥ 3
Cesárea	Número de nacimientos por vía abdominal.	0 ≥ 1
Aborto	Perdidas gestacionales menor a 20 SG	0 ≥ 1
Número de compañeros sexuales	Número de compañeros sexuales que ha tenido la paciente.	Ninguno 1 ≥ 2
Múltiples parejas sexuales	Cónyuge con antecedentes de más de una pareja sexual.	Si No
Método de planificación familiar	Método utilizado para evitar embarazos	Anticonceptivos Orales Inyectables Preservativo Ninguno

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR
Métodos diagnósticos	Es el procedimiento por el cual se identifica la enfermedad, en este caso lesiones pre malignas	Papanicolaou Colposcopia
Diagnóstico inicial	Diagnóstico de las lesiones preinvasivas del cuello uterino basado en el primer reporte de la citología cervical o Pap según clasificación Bethesda 2001.	Negativo Infeccioso Atípica Escamosa Atípica Glandular VPH NIC I NIC II NIC III/CaCu InSitu CaCu invasor
Diagnóstico final	Diagnóstico de las lesiones pre invasivas del cuello uterino basado en el reporte de citología cervical anormal que fue, confirmado por colposcopia. Usando Nomenclatura colposcópica IFCCP, Barcelona 2002.	<i>Hallazgos colposcopicos Normales.</i> <i>Hallazgos colposcopicos anormales</i> (Epitelio acetoblanco, punteado, mosaico, negatividad al yodo, vasos atípicos) <i>Hallazgos sugerentes de enfermedad de bajo grado.</i> <i>Hallazgos sugerentes de enfermedad de alto grado.</i> <i>Características colposcopicas sugerentes de cáncer invasor</i> <i>Hallazgos misceláneos</i>

Perfil de riesgo de la infección por el virus del papiloma humano asociado a lesiones pre invasoras de cuello uterino en el Hospital Alemán Nicaragüense, durante Julio - Diciembre año 2013

		(atrofia, inflamación, VPH, pólipos, erosión, queratosis, deciduosis)
--	--	---

IX. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio la mayoría de las pacientes correspondieron a mujeres entre los 31– 40 años (37.1%), el 24.3% se encuentran entre los 21 – 30 años y el 17,1% eran menor o igual a 20 años. (**Grafico No.1**)

Entre las mujeres con edad ≤ 20 años, las lesiones más frecuentes fueron las LIE-BG 50%, seguida del VPH en un 49.9%. En el grupo de mujeres de 21-30 años se encontró que el 52,9% tenían lesiones LIE-BG, y el 35.2% LIE-AG, en aquellas entre los 31-40 años, el 57.6% tenían lesiones LIE-BG, el 23% lesiones de alto grado 15.3% lesiones por VPH y el 3.8% hallazgos compatibles con carcinoma invasor. Por otro lado, en el grupo de mujeres entre los 41-50 años, el 50% tenían lesiones de bajo grado, y el 50% hallazgos compatibles con cáncer invasor. Para las mayores de 50 años se encontró en un 44.4% lesiones compatibles con cáncer invasor, en un 33.3% lesiones de alto grado, en 11.1% lesiones de bajo grado y otro 11.1% hallazgos compatibles con VPH. (**Tabla No.1**)

En cuanto a la procedencia el 92.9% fueron del área urbana y solo el 7.1% correspondieron al área rural.

El 52.9% de las pacientes estudiadas tenían una escolaridad alta mientras el 47.1% tenían una escolaridad baja. Entre las mujeres con escolaridad baja las lesiones más frecuentes fueron en 45.4% lesiones de bajo grado, un 24.2% lesiones de alto grado y el 21.2% lesiones sugestivas de cáncer. Por otra lado en las mujeres con escolaridad alta el 51.3% tenían lesiones de bajo grado, el 18.9% lesiones de alto grado, 27.1% Hallazgos compatibles con VPH y solo el 2.7% lesiones sugestivas de cáncer. (**Tabla No.2**)

En relación al estado civil el 50% tenían unión de hecho, el 32.9% eran casadas, y 17.1% eran solteras (ver Gráfico 2). En el grupo de mujeres acompañadas los hallazgos más frecuentes encontrados en un 48.5% lesiones de bajo grado, el 20% lesiones de alto grado, y un 17,2% hallazgos compatibles con VPH. En el grupo de mujeres casadas se encontró en un 56.5% lesiones de bajo grado, el 30.4% lesiones de alto grado y en 4.3% hallazgos de cáncer y 8,6% por VPH. **(Tabla No.3 anexo)**

Con respecto a la religión el 65.7% de la pacientes estudiadas son católicas, el 22.9% evangélica, el 1.4% pertenecen a otras organizaciones religiosas, y el 10% no pertenece a ninguna. Por otro lado el 77,1% eran ama de casa, el 4.3% trabajaban de doméstica, el 2.9% eran profesionales en diferentes ámbitos, y el 10% se dedicaban a otras ocupaciones que no fueron especificadas. **(Ver gráfico 3)**. Del total de amas de casa se encontró que el 55.5% tenían lesiones de bajo grado, el 23.5% lesiones de alto grado, el 12.9% lesiones compatibles con VPH, y el 9.2% lesiones sugestivas de cáncer cervicouterino. En la mujeres con ocupación de doméstica el 66.6% tenían lesiones de alto grado y el 33.3% lesiones de bajo grado. En el grupo de profesionales el 50% tenían lesiones de alto grado, el otro 50% hallazgos compatibles con VPH, en el grupo de mujeres con otras profesiones se encontró que el 45.3% tenían lesiones compatibles con VPH, el 27.2% lesiones de bajo grado y cáncer en un 27%. **(Anexo tabla 4)**

En relación al estado nutricional, el 45,7% se encontró en sobrepeso, el 22.9% tenían un peso adecuado, el 21.4% tenían algún grado de obesidad, y el 10% se encontraban con bajo peso. Del total de mujeres con bajo peso el 42.8% tenían lesiones sugestivas de cáncer, el resto tenían en un 28.5% lesiones de alto y bajo grado respectivamente. En las mujeres con peso normal se encontró en un 56.25% lesiones de bajo grado y un 37.5% lesiones por VPH; en las mujeres con sobrepeso, el 40.6% tuvieron lesiones de bajo grado, el 31.25% lesiones de alto grado y un 18.7% lesiones por VPH. En mujeres con algún grado de obesidad se encontró en 66.6% lesiones de bajo grado, y en un 26.6% lesiones de alto grado y sugestivas de cáncer. **(Anexo, Tabla 5)**.

En relación al número gestaciones se encontró que la mayoría de las pacientes tuvo 4 o más gestaciones (29%), el 21%, 1 gestación anterior y el 20%, 3 gestaciones

anteriores. **(Anexo Grafico 4)**. Del total de mujeres sin gestaciones previas el 25% tenían lesiones de bajo grado, el 12.5% lesiones de alto grado y un 62.5% lesiones por VPH. En aquellas con 1 gestación previa el 60% tenían lesiones de bajo grado, el 20% lesiones compatibles con el VPH, un 13.3% lesiones de alto grado y un 6.6% lesiones sugestivas de cáncer. En aquellas con 2 gestaciones anteriores, el 46.1% tenían lesiones de bajo grado, el 30.7% lesiones de alto grado y el 7.6% lesiones sugestivas de cáncer. Por otro lado en las mujeres con 3 gestaciones anteriores las lesiones más frecuentes fueron en 50% lesiones de bajo grado, un 28.5% lesiones de alto grado y un 14.2% lesiones sugestivas de cáncer. En mujeres con ≥ 4 gestaciones, se encontró que el 50% tenían lesiones de bajo grado, el 20% lesiones de alto grado, el 20% lesiones sugestivas de cáncer, y el 10% lesiones por VPH. **(Anexo tabla 6)**.

Con respecto a la paridad, el 24% tuvo 2 partos vaginales previos, el 23% no tuvo partos vaginales, el 19% 4 o más partos. **(Anexo grafico 5)**

Del total de mujeres sin partos vaginales el 43.7% tenían lesiones de bajo grado, un 37.5% lesiones por VPH, el 18.7% lesiones de alto grado. De las pacientes con 1 parto anterior, el 38.4% tenía lesiones de bajo grado, el 23% lesiones de alto grado, otro 23% lesiones por VPH, y un 15.3% lesiones sugestivas de Cáncer. De aquellas mujeres con 2 partos vaginales previos, el 52.9% tenía lesiones de bajo grado, el 23.5% lesiones de alto grado, un 11.7% lesiones sugestivas de Cáncer, En las mujeres con 3 partos previos, el 63.6% tenían lesiones de bajo grado, el 9.09% lesiones de alto grado, otro 9% lesiones por VPH y el 18.1% lesiones sugestivas de Cáncer. Finalmente para las pacientes con 4 o más partos el 46.1% tenían lesiones de bajo grado, el 30.7% lesiones de alto grado, el 15.3% lesiones sugestivas de Cáncer. **(Anexo Ver Tabla 7)**.

La mediana para el inicio de la vida sexual fue de 16 años con 21.4%, seguido de los 15 años con un 20%, el 18,6% a los 17 años, el 10% había iniciada su vida sexual desde los 14 años, y el 8.6% a los 19 años. **(AnexoTabla 8)**.

De aquellas mujeres con inicio de vida sexual a los 16 años, el 73.3% tenían lesiones de bajo grado, el 20% lesiones compatibles con VPH, y el 6.6% lesiones compatibles con cáncer. En las mujeres con IVSA a los 15 años, se encontró en un 57.1% lesiones de bajo grado, en un 21.4% lesiones de alto grado, el 14,2% lesiones sugestivas de cáncer y el 7.1% lesiones compatibles con VPH. Del total de mujeres con IVSA a los 17 años el 46 % tenían lesiones por VPH, el 23% lesiones de bajo grado, otro 23% lesiones de alto grado y un 7.6% lesiones sugestivas de cáncer. En aquellas con IVSA a los 14 años se encontró que el 42.8% tenían lesiones de bajo grado, el 28.5% lesiones de alto grado, y un 14.2% lesiones sugestivas de cáncer. En el grupo de mujeres con IVSA de 19 años, el 50% tenían lesiones de alto grado, el 33.3% lesiones por VPH, y un 16.6% lesiones sugestivas de cáncer.

En cuanto al método de planificación el 32.8%, no utiliza ninguno, el 28.6% están esterilizadas y el 24,3% utilizan el inyectable, el 14.3% utiliza anticonceptivos orales.

(Anexo Grafico 6)

De aquellas mujeres que utilizan anticonceptivos orales. El 60% tenían lesiones de bajo grado, el 20% lesiones de alto grado y el 10% lesiones sugestivas de cáncer. Las mujeres que planificaron con inyectables se encontró que el 41.1% tenían lesiones de bajo grado, el 29.4% lesiones de alto grado, el 23.5% lesiones compatibles por VPH y el 5.8% lesiones sugestivas de cáncer. En las mujeres esterilizadas el 55% tenían lesiones de bajo grado, el 25% lesiones de alto grado el 10% lesiones compatibles con VPH, y otro 10% lesiones sugestivas de cáncer. En las que no utilizaban ningún método el 43.4% tenían lesión de bajo grado, el 26% lesiones por VPH y un 13% lesiones de alto grado, 17.3% de cáncer. (*anexoTabla 9*).

En relación al número de compañeros sexuales el 38.6% refirió haber tenido 1 compañero sexual, el 30% refirió en sus antecedentes 2 compañeros sexuales, el 14.3% tuvo 3 parejas sexuales, y el 17.1% declaro haber tenido más de 4 parejas sexuales. Por otro lado el 94.3% refirió antecedentes de compañeros con múltiples parejas y solo el 4% declaro tener una pareja totalmente monógama. Del total de mujeres con un solo compañero sexual el 51.8% tenían lesiones de bajo grado, el 18.5% presentaron lesiones de alto grado, el 14.8% tenían lesiones sugestivas de cáncer y el 14.8% lesiones por VPH.

De aquellas con antecedentes de 2 compañeros sexuales, el 38% tenían lesiones de alto grado, el 33,3% lesiones de bajo grado, el 19% lesiones por VPH, y el 9.5% lesiones sugestivas de cáncer. En las mujeres con antecedentes de 3 compañeros sexuales, el 80% tuvieron lesiones de bajo grado, el 10% lesiones sugestivas de cáncer y otro 10% lesiones por VPH. Las mujeres con antecedentes \geq de 4 parejas sexuales, el 41.6% tenían lesiones de bajo grado, el 16.6% lesiones de alto grado, el 33.3% lesiones por VPH, el 8.3% lesiones sugestivas de cáncer. (anexo tabla 10)

En cuanto a los hábitos se encontró que el 95.7% de las pacientes no tiene antecedentes de fumado, solo el 4.3% refirió ser fumadora.

Del total de 144 pacientes con Papanicolaou anormales solo se incluyeron para el estudio $n= 70$, que correspondieron 48.6 % de la población con prueba de Papanicolaou que se les realizo colposcopia que presentaron lesiones pre invasivas e infección por VPH.

En cuanto al diagnóstico por Papanicolaou se encontró que del total de pacientes con criterios de inclusión para el presente estudio, el 10% tuvieron hallazgos citológicos compatibles con inflamación severa persistente, el 11.4%, presentaron ASC-US, el 55.7% presentaron LIE Bajo Grado, el 21.4% reveló LIE Alto Grado, y solo el 1.4% carcinoma escamoso.

Al evaluar los hallazgos colposcopicos se encontró que el 48,6% tenían hallazgos compatibles con enfermedad de bajo grado, el 21.4% lesiones compatibles con enfermedad de alto grado, el 18.6% lesiones compatibles con condiloma o VPH, el 11.4%, tuvieron características colposcopicas de cáncer invasor.

Al establecer la relación entre los hallazgos citológicos y colposcopicos se encontró que del total de pacientes con hallazgos de inflamación severa persistente en la citología, en el 85.7% se encontró en la colposcopia hallazgos compatibles con enfermedad de bajo grado, y el 14.2% hallazgos compatibles con VPH. Del total de mujeres con ASC-US, los hallazgos colposcopicos en un 50% correspondieron a enfermedad bajo grado, y el otro 50% a enfermedad de alto grado.

Del total de lesiones intraepiteliales de bajo grado por citología, en la colposcopia se encontró que el 61.5% tenían características compatibles con enfermedad de bajo grado, el 25.6% a VPH, el 10.2% a enfermedad de alto grado, y el 2.5% características sugerentes de cáncer invasor.

Con respecto a las lesiones de alto grado encontradas por citología, a la evaluación por colposcopia se encontró en un 46.6% hallazgos compatibles con enfermedad de alto grado, el 40% hallazgos sugestivos de cáncer invasor, y un 13.3% características compatibles con enfermedad de bajo grado. Se encontró solo un caso de carcinoma escamoso detectado por citología, encontrándose por colposcopia también hallazgos sugestivos de cáncer invasor.

X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

En el presente estudio se encontró que las edades con mayor número de casos patológicos fueron entre 31-40 años, seguido de los 21-30 años. De forma similar autores como **Ortiz Serrano y Cols, 2004** encontraron en un estudio realizado entre 2000-2001, 3326 nuevos casos de lesiones pre neoplásicas y neoplásicas en un área metropolitana de Colombia, que la incidencia aumentó luego de los 30 años de edad, y que un hecho notable es que el incremento hallado en la incidencia de las lesiones premalignas, está dado a expensas de un mayor número de casos de displasia leve, con un diagnostico similar de lesiones infiltrantes.²⁹

El grupo de adolescentes ocupó el tercer lugar de casos patológicos, predominando entre ellas las lesiones de bajo grado y el mayor número de lesiones por VPH entre todos los grupos etareos. La infección en las adolescentes es considerada transitoria y se resuelve entre los 8 y 24 meses. La persistencia del VPH es necesario para la progresión de la enfermedad a NIC II y III. En las adolescentes es más frecuente la infección con nuevos tipos que la persistencia. La progresión ocurre en promedio en 20 meses. Sin embargo **Winer y Cols**, en un estudio realizado a 603 mujeres entre los 18-20 años de edad seguidas por 38.8 meses encontró que los LIE de Alto grado encontradas son a menudo manifestaciones tempranas de la infección por VPH en mujeres jóvenes; así mismo, encontraron que la mitad de los casos de NIC II y III confirmados por biopsia ocurrieron a los 14 meses de infección.²⁹

Aunque el número de casos con lesiones premalignas en mujeres ≥ 41 años fue menor en comparación con los demás grupos etareos, es notable destacar que fue en este grupo de mujeres donde se encontró la mayor concentración hallazgos sugestivos de cáncer. Esto se explica por la historia natural de la enfermedad que establece un periodo de latencia entre las lesiones precursoras cervicales a cáncer invasivo de 10-20 años.

La incidencia del cáncer del cuello uterino puede variar dependiendo del área geográfica en que se encuentren las pacientes (urbana, suburbana y rural), ya que es

más probable un aumento en la incidencia en áreas rurales en relación con las áreas urbanas, donde los servicios de salud están más cerca de la población, aunado esto a una mejor información de los factores de riesgo de esta patología. Se ha demostrado que las residentes de zonas rurales se realizan en menor proporción la citología cervical que las que habitan en ciudades, lo que condiciona que el cáncer cervicouterino (CACU) se diagnostique a mayor edad y en grados más avanzados. En el presente estudio la gran mayoría de las enfermas pertenecían al área urbano, probablemente porque existe una mayor accesibilidad a esta unidad para estas mujeres, sin que esto refleje necesariamente la realidad de las mujeres en el área rural.

En cuanto a la escolaridad se encontró que la mayoría tenían escolaridad alta, sin embargo llama la atención que la mayor concentración de lesiones de alto grado y lesiones sugestivas de cáncer cervicouterino se encontraron en el grupo de mujeres con baja escolaridad. **Corral y Cols**, entre 1985 y 1994 analizaron la influencia de la escolaridad en el comportamiento y edad de presentación del carcinoma de cuello uterino en 2204 mujeres de Quito encontrando que las mujeres analfabetas presentan altas tasas de incidencia de carcinoma invasor desde muy jóvenes. Sin embargo, las mujeres con educación superior presentan tasas que son la sexta parte de las de sus congéneres sin educación o con solo educación primaria, y entre las más jóvenes, la tasa de incidencia de cáncer cervicouterino es prácticamente nula ⁴²

Ciertamente el analfabetismo y la escasa instrucción son parámetros que caracterizan a la pobreza, y en esta condición se juntan muchas desventajas sociales que pueden constituir otros tantos factores de riesgo cuya importancia y jerarquía están toda vía por establecerse. ⁴² **Trejos y cols. 2003**, realizaron un estudio acerca de las diferencias sociales de la detección oportuna de cáncer cervicouterino en las mujeres trabajadoras de una universidad mexicana y encontraron que el ingreso y la escolaridad se relacionaron positivamente con el conocimiento sobre el cáncer cervicouterino, la realización de detección oportuna se relacionó con este último. ⁴³

En cuanto al estado civil, la mayoría de las mujeres se encontraban acompañadas, seguido de las mujeres casadas de forma similar **Tavares y cols**, 1996, ⁴⁴ en un estudio sobre la prevalencia del cáncer de cérvix en menores de 40 años, en el hospital

regional universitario Se identificó la mayor incidencia, de cáncer en la zona rural, en mujeres casadas, de clase baja con relación al primer coito, la mayor magnitud es en la adolescencia, entre las edades de 15-17 años. Por otro lado la mayoría de las mujeres tenían por ocupación ama de casa, la cual también es considerada como indicador de nivel bajo nivel socioeconómico.

La mayoría de las mujeres en el presente estudio estaban agrupadas a una organización religiosa. En un estudio realizado por **Tamayo y Cols**, (2008)⁴⁵ sobre la percepción que tenían las mujeres mexicanas y colombianas acerca del cáncer cervicouterino encontraron que la mayoría de las mujeres considera que las medidas preventivas en las relaciones sexuales son para prevenir embarazo y enfermedades de transmisión sexual. Su ideal sería compartir esta responsabilidad con la pareja, en lo que al condón se refiere pero que este no es posible en la mayoría de los casos debido a la actitud dominante ejercida por los hombres. La mayoría de las mujeres que no utilizan método de planificación familiar y protección en las relaciones sexuales, exponen como razones desconocimiento, creencias religiosa, unido a la prohibición de la iglesia, que se contraponen con la información e influencia médica en los servicios de salud.

Las religiones tradicionales suponen un código moral y de "castidad", que es sinónimo de confianza en las relaciones sexuales, por lo que la protección no es considerada necesaria, así la "fidelidad" es vista como un método de autocuidado. Este argumento se encontró en gran parte de las mujeres independientemente del nivel socioeconómico, educativo o estado civil.⁴⁵

En cuanto al inicio de la vida sexual se observó en este que la mayoría de las mujeres estudiadas habían tenido su primer coito a los 16 años. Y de hecho la mayoría había iniciado su vida sexual en la adolescencia en un 85.7%. La edad del primer coito es otro factor conocido para cáncer cervicouterino. El inicio temprano de las relaciones sexuales implica la aparición de múltiples parejas sexuales. Se ha demostrado que durante la adolescencia los tejidos cervicouterino son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, si existe un agente infeccioso el tiempo de exposición será mucho

mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es de 2.4 veces mayor que cuando se tiene a los 21 años.^{9, 27, 29}

El tabaquismo no se comportó en el presente estudio como factor frecuente en las mujeres con lesiones premalignas de cuello; a pesar que este hábito, se ha asociado con la presencia de carcinomas de célula escamosas, predominantemente. Se ha propuesto la hipótesis de que los carcinógenos procedentes del consumo del tabaco (nicotina), puedan iniciar o actuar como cocarcinógeno en las células ya afectadas por agentes transformantes posiblemente por transmisión venérea como el VPH y el herpes virus tipo II. Otro mecanismo atribuido a este factor para explicar su efecto en el cáncer de cérvix, es la inducción indirecta de inmunosupresión y la reducción de antioxidantes provenientes de la dieta.²⁹

Sin embargo, actualmente se le da una importancia moderada a este factor pero se acepta que, junto a otros, aumenta 3 veces el riesgo de padecer la enfermedad comparado con las mujeres no fumadoras y se ha reportado que existe una fuerte relación dosis-respuesta.

En cuanto al número de gestaciones se encontró que la mayoría tuvo \geq de 4 gestaciones, y de estas la mayoría habían tenido al menos 2 partos vía vaginal. La relación entre la multiparidad y cáncer cervicouterino ha sido frecuentemente mencionada; **Castañeda y Cols, 1998**,⁴⁷ encontró que el riesgo de neoplasia cervical aumentó con el número de gestaciones (RM 5.2, IC95% 2.6-10.5. así mismo, el riesgo de neoplasia cervical se incrementa en la medida en que aumentan los partos. Por otro parte **Lazcano Ponce y Cols, 1993**,⁴⁸ encontraron una tendencia lineal de riesgo estimado de padecer cáncer cervicouterino a partir del primer parto vaginal. **Rodríguez Salva, 1999**,⁴⁹ en otro estudio en el municipio de cerro encontró que a mayor número de partos el riesgo aumenta 9,4 veces más en las mujeres con 5 o más partos. **Jensen y cols.2013**,⁴⁹ en otro estudio realizado a 1353 mujeres danesas durante 13 años de seguimiento encontró que las mujeres con infección persistente por VPH que dieron a luz tenían un riesgo significativamente más alto de NIC III (OR= 1.7, IC 95% 1.07 a 2.94%). Con respecto al número de abortos, en el presente estudio, se encontró que la

mayoría de las mujeres no tenían este antecedente, lo cual no se corresponde con la literatura quien ha encontrado asociación entre aborto y cáncer cervicouterino

En relación al método de planificación familiar se encontró que la mayoría utilizaba algún método hormonal. La influencia de los anticonceptivos hormonales en la fisiopatología del cáncer cervicouterino es contradictoria. Los estudios epidemiológicos no muestran resultados convincentes acerca del uso de anticonceptivos como un factor de riesgo de cáncer cervicouterino, como lo es en el 99.7% el virus del papiloma humano; a pesar de que existen evidencias biológicas in vitro y animales de su influencia oncogénica.⁵⁰ **El instituto nacional del cáncer**⁵¹ afirma en relación a esto que el uso de anticonceptivos orales está asociado con un riesgo mayor de cáncer cervical; sin embargo, este riesgo mayor puede ser causado porque las mujeres activas sexualmente tienen un riesgo más elevado de infección por los virus del papiloma humano, los cuales causan prácticamente todos los cánceres cervicales o de cuello uterino.^{52,53}

En relación al número de compañeros en este estudio se encontró que la mayoría de las pacientes enfermas refirió tener un solo compañero sexual, el segundo grupo de mujeres con mayor frecuencia fueron aquellas con 2 compañeros sexuales; y fue en el primer grupo en donde se agruparon el mayor número de casos con lesiones sugestivas de cáncer. Es conocido que existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esto se ha relacionado con la probabilidad de exposición al VPH²¹. Aunque al parecer este factor de riesgo no fue predominante, cabe destacar que la mayoría de las mujeres reportaron parejas con antecedente de múltiples parejas, el cual según la literatura aunque no satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros, la historia personal del compañero podría ser tan importante como el de la propia paciente.

Del total de pacientes con pruebas de Papanicolaou anormal con indicación de colposcopia durante el periodo de estudio se encontró que 48.6 % se le encontró algún grado de lesión premalignas de cérvix por colposcopia.

En relación a la correlación entre los resultados citológicos y colposcopicos se encontró que del total de casos de inflamación severa, el 85.7% tenían características colposcopicas de lesiones de bajo grado, de aquellas con displasia leve por citología hubo una correspondencia del 61.5 % en la colposcopia, en los casos de ASC-US la mitad se encontró lesiones compatibles con bajo grado y el otro 50% lesiones de alto grado, en caso de aquellos con reporte de LIE-AG por citología hubo correspondencia en el 46.6%; hubo correspondencia total encontrada entre el único caso de carcinoma escamosa reportado por citología con la colposcopia. **Díaz, Amesquita y Cols 2003-2005**, al estudiar a 334 casos de pacientes con displasia, encontraron una correspondencia citocolposcópica en el 72.82%.⁵⁴

XI. CONCLUSIONES

1. Las características sociodemográficas más frecuentemente encontradas en las pacientes con lesiones premalignas de cáncer de cérvix en el periodo de estudio fueron: mujeres entre los 31-40 años, acompañada, en sobrepeso, católica, secundaria cumplida, de procedencia urbano y ama de casa.
2. El perfil de riesgo de las pacientes con lesiones premalignas de cáncer cérvix durante el periodo de estudio fue: mujer con al menos 1 gestación previa y 2 partos vaginales anteriores, con inicio de vida sexual a los 16 años, usuarias de anticonceptivos, con antecedente de al menos 1 pareja sexual, con pareja actual o pasada con múltiples parejas sexuales, no fumadora.
3. Del total de pacientes con pruebas de Papanicolaou anormal con indicación de colposcopia durante el periodo de estudio se encontró que en el 48.6 % se le encontró algún grado de lesión premalignas de cérvix. por colposcopia
4. Los hallazgos más frecuentes tanto en la citología como en la colposcopia fueron las lesiones intraepiteliales de bajo grado, seguidas por las de alto grado. El 40% de las pacientes con hallazgos citológicos de lesiones de alto grado, tenían imágenes características de cáncer en la colposcopia.
5. Del total de mujeres con ASC-US, los hallazgos colposcopicos en un 50% correspondieron a enfermedad bajo grado, y el otro 50% a enfermedad de alto grado.

XII. RECOMENDACIONES

1. Realizar jornadas de promoción y realización periódica de Papanicolaou en los Barrios, en conjunto con los líderes comunitarios y los medios de comunicación para detectar de forma precoz las lesiones pre invasivas de cuello.
2. Establecer un sistema de vigilancia y de notificación inmediata con el primer nivel de atención en los casos con citología anormales, a fin de disminuir la morbimortalidad por cáncer cervicouterino y de sus lesiones precursoras.
3. Conformar club de adolescentes a nivel hospitalario, escuelas o barrios a fin de dar charlas de educación sexual que promuevan la utilización de preservativo y postergar el inicio de vida sexual y otras conductas de riesgo a fin de disminuir las posibilidades de infección por VPH.
4. Incorporar la vacuna cuadrivalente contra VPH a todas las mujeres adolescentes entre los 10-12 años de edad que no han iniciado vida sexual, sustentados en estudios de costo efectividad.
5. Garantizar en el 100% de los casos y en el menor tiempo posible el resultado de la biopsia, ya que este constituye un paso esencial para establecer diagnóstico final y manejo adecuado de las pacientes.

XIII. REFERENCIAS

1. Cervical Cancer Action. Progreso en la Prevención del Cáncer Cervicouterino: Abril 2011. http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA_reportcard_sp_med-res.pdf
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. "Global cancer statistics, 2002," *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55 (2): 74–108.
3. International AIDS Vaccine Initiative & PATH, "HPV Vaccine Adoption in Developing Countries: Cost and Financing Issues," 2007. Disponible en: <http://www.iavi.org/>, <http://www.path.org/publications/>.
4. World Health Organization, "Control of cancer of the cervix uteri: review article based on a report of a WHO meeting, November 1985, Geneva," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 64, pp. 607–618, 1986.
5. Franco EL, Duarte-Franco E, Alex Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164 (7): 1017-25.
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265
7. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus. *Epidemiology and Public Health. Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 900-934.
8. Bosch FX, de San José S. The Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers* 2007; 23: 213–227.
9. Omier, D. y Taylor, E. Corn Island y Laguna de Perlas. Relación de las enfermedades de transmisión sexual con neoplasia cervical. Publicada en 1992. Managua, Nicaragua.
10. Zhang R1, Shi TY, Ren Y, Lu H, Wei ZH, Hou WJ, Zhang M, Xu. Risk factors for human papillomavirus infection in Shanghai suburbs: a population-based study with 10,000 women. *CJ Clin Virol.* 2013 Sep;58(1):144-8. doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.012. Epub. 2013 Jul 9.

11. Yang L1, Li N, Guo LW, Li Q, Cui H, Dai M. Prevalence of human papilloma virus and analysis of it's risk factors in Daqing city, Heilongjiang province in 2010. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2013 Feb;47(2):118-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719101>
12. RODRIGUEZ SALVA, Armando; ECHAVARRIA AGUILERA, Ángel A.; MURLA ALONSO, Pedro y VAZQUEZ GONZALEZ, Carlos. Factores de riesgo del cáncer de cérvix en el municipio Cerro. *Rev Cubana High Epidemiol* [online]. 1999, vol.37, n.1 [citado 2014-02-02], pp. 40-46. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156130031999000100007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1561-3003.
13. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types Among Cervical, Vaginal and Vulvar Precancers and Cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 July; 17(7): 1611–1622.
14. Domínguez Trejo Eloísa, Peralta Zaragoza Oscar, Zenteno Cuevas Roberto. Factores de riesgo para Cáncer Cérvico Uterino en pacientes atendidas en el Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa”. *Revista Medica Universitaria*. Junio 2012. <http://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2012/muv121c.pdf>.
15. TIRADO-GOMEZ, Laura Leticia et al. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. *Salud pública Méx* [online]. 2005, vol.47, n.5 [citado 2014-02-02], pp. 342-350. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000500004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0036-3634
16. LAU SERRANO, Dalgis; MILLAN VEGA, María Margarita; FAJARDO TORNES, Yarine y SANCHEZ ALARCON, César. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [online]. 2012, vol.38, n.3 [citado 2014-03-16], pp. 366-377 . Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000300009&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0138-600X.
17. SALAS-URRUTIA, Ivonne, VILLALOBOS, Eyra Alejandra y RAMIREZ-VEGA, Brenda Lizeth. Prevalencia de Displasia y Cáncer Cervicouterino y factores asociados en el Hospital Central de Chihuahua, México. *CIMEL*. [online]. 2006, vol.11, no.1 [citado 02 Febrero 2014], p.12-15. Disponible en la World Wide

Web:<http://revistas.concytec.gob.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1680-83982006000100004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1680-8398.

18. MILIAN VEGA, Flavia; FERNANDEZ ALFONSO, José; RODRIGUEZ LOPEZ, Roberto y RODRIGUEZ FERNANDEZ, Teresa. Estudio de algunos factores epidemiológicos en pacientes con citologías anormales. *Rev. Cubana Obstet Ginecol* [online]. 1999, vol.25, n.3 [citado 2014-02-02], pp. 181-189. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X1999000300008&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1561-3062.
19. Berdaye M, Valléz MJ. Lesiones preinvasivas de cuello uterino. Departamento de Terapéutica Oncológica. Hospital Universitario Ruíz y Páez (H.U.R.P.). Ciudad Bolívar, Venezuela. Universidad De Oriente. Escuela De Ciencias De La Salud “Dr. Francisco Virgilio Battistini Casalta”. Tesis (Médico Cirujano). 2010.
20. Philip E. Castle PE, et al. Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Women with Cervical Precancer and Cancer at Kaiser Permanente Northern California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 May; 20(5): 946–953. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1267.
21. Rosell Juarte, Ernesto, Muñoz Dobarganes, Alba, Cepero Muñoz, Floro, Cardoso Hernández, Jorge, Fernández, Andrés Estenoz. FACTORES DE RIESGO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO *Archivo Médico de Camagüey* [en línea] 2007, 11 (Sin mes) : [Fecha de consulta: 2 de febrero de 2014] Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211117844001>> ISSN
22. Dr. Zeledón Contreras. Correlación Citológica, Colposcópica e Histológica de las Lesiones Premalignas de Cérvix en Pacientes atendidas en el Hospital Fernando Vélez Paiz. Publicada 2007, Managua, Nicaragua.

23. Chávez Avilés Comportamiento de las lesiones pre-malignas de cérvix en pacientes que acuden al servicio de consulta externa de ginecología del hospital Bertha Calderón Roque año 2011.
24. Vargas, Byron. Abordaje, Diagnóstico y Tratamiento de las Lesiones Pre Invasivas del Cérvix, relacionadas a VPH en dos años, período comprendido entre el primero de Enero del año 2010 al primero de Enero del año 2012 en el servicio de consulta externa del HBCR. Managua, Nicaragua.
25. Alliance for cervical cancer prevention. Prevención del cáncer cervicouterino. <http://screening.iarc.fr/doc/cxca-factsheet-natural-history-SPAN.pdf>.
26. Gómez Fernández Julia. Patología benigna y lesiones pre malignas del cérvix. Servicio de obstetricia y ginecología. Hospital universitario Virgen de las Nieves. Granada. http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/cr07.patologia_benigna_cervix.pdf.
27. LEON CRUZ, Grettell; BOSQUES DIEGO, Omar y SILVEIRA PABLOS, Mario. Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [online]. 2004, vol.30, n.3 [citado 2014-03-04], pp. 0-0 . Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2004000300007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1561-3062.
28. LEON CRUZ, Grettell y BOSQUES DIEGO, Omar de Jesús. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [online]. 2005, vol.31, n.1 [citado 2014-03-13], pp. 0-0 . Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2005000100010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1561-3062.

29. ORTIZ SERRANO, Ricardo; URIBE PEREZ, Claudia Janeth; DIAZ MARTINEZ, Luis Alfonso and. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. [online]. 2004, vol.55, n.2 [cited 2014-03-04], pp. 146-160 . Available from: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342004000200007&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0034-7434.
30. Hart KW, Williams OM, Thelwell N, Fiander AN, Brown T, Borysiewicz, et al. Novel method for detection, typing and quantification of human papillomaviruses in clinical samples. J Clin Microbiol 2001;39:3204-12.
31. Hasenyager C. Knowledge of cervical cancer screening among women attending a university health center. J Am Coll Health 1999;47:221-4.
32. Benia W, Tellecha G. Estudio de los factores de riesgo para cáncer de mama y cuello uterino en mujeres usuarias de tres policlínicas barriales de Montevideo: 1997. Rev Med Uruguay 200;16:101-16.
33. Invasive cervical cancer among hispanic and non-hispanic women – United States, 1992-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1067-70.
34. Lindau ST, Tomori C, Lyons T, Langseth L, Bennett CL, Garcia P. The association of health literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in multiethnic cohort women. Am J Obstet Gynecol 2002;186:938-43.
35. Marteau TM, Senior V, Sasieni P. Women`s understanding of a “normal smear test result”: experimental questionnaire based study. BMJ 2001;322:526-8.

36. Hewitt M, Devesa S, Breen N. Papanicolau test use among reproductive-age women at high risk for cervical cancer: analyses of the 1995 National Survey of Family Growth. *Am J Public Health* 2002;92:666-9.
37. Aguilar-Pérez JA, Leyva-López AG, Angulo-Nájera D, Salinas A, Lazcano-Ponce EC. Tamizaje de cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Rev Saúde pública* 2003;37:100-6.
38. Lamadrid S. Aspectos socio-culturales de la sexualidad como factores obstaculizantes de la prevención secundaria del cáncer cérvico uterino. *Cad Saúde Púb* 1998;14 Sup 1:33-40.
39. Política Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y Sida de Nicaragua. Managua: MINSAL/CONISIDA. 2006.
40. Sellors. John et.al. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. IARC. 2000. <http://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>
41. Víctor Manuel Vargas Hernández,* José Antonio Ruiz Moreno. Terminología colposcópica actual. Aciertos y limitaciones. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:653-60. <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2005/gom0512e.pdf>.
42. CORRAL, Fabián, et al. La baja escolaridad como factor de riesgo en el cáncer de cuello de útero. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 1996, vol. 121, no 6, p. 511-517. <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v121n6p511.pdf>
43. AMADOR, Ulises Trejo, et al. Diferencias sociales de la detección oportuna de cáncer cérvico uterino en las mujeres trabajadoras de una universidad de la Ciudad de México. *Rev Esp Salud Pública*, 2005, vol. 79, no 3, p. 403-414. <http://www.scielosp.org/pdf/resp/v79n3/original5.pdf>.

44. TAVÁREZ, Wendy Noemí, et al. Prevalencia del cáncer de cervix en mujeres menores de 40 años de edad en el Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. 1994-1996. GINECOLOGÍA, 2000, vol. 61, no 1. <https://www.bvs.org.do/revistas/Rmd/2000/61/01/RMD-2000-61-01-033-035.pdf>.
45. Tamayo A., Lucía Stella; Chávez M., Ma. Guadalupe; Henao F., Liliana María. Cáncer de cuello uterino: más allá de lo que es la percepción de las mujeres de Antioquia (Colombia) y Colima (México), 2008. Estudios sobre las Culturas Contemporáneas, vol. XVI, núm. 32, 2010, pp. 41-61. Universidad de Colima. Colima, México. http://bvirtual.ucol.mx/descargables/402_cancer_de_cuello.pdf.
46. LEON CRUZ, Grettell; BOSQUES DIEGO, Omar y SILVEIRA PABLOS, Mario. Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [online]. 2004, vol.30, n.3 [citado 2014-03-04], pp. 0-0 . Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2004000300007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1561-3062.
47. CASTANEDA-INIGUEZ, Maura Sara; TOLEDO-CISNEROS, Rebeca and AGUILERA-DELGADILLO, Mario. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. Salud pública Méx [online]. 1998, vol.40, n.4 [cited 2014-03-04], pp. 330-338 . Available from: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341998000400005&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0036-3634. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36341998000400005>
48. CESAR LAZCANO-PONCE, EDUARDO, et al. Factores de riesgo reproductivo y cáncer cervico-uterino en la Ciudad de México. Salud pública de México, 1993, no 35 (1, p. 65-73. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=164471&indexSearch=ID>

49. Jensen KE1, Schmiedel S, Norrild B, Frederiksen K, Iftner T, Kjaer SK. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *Br J Cancer*. 2013 Jan 15;108(1):234-9. doi: 10.1038/bjc.2012.513. Epub 2012 Nov 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169283>
50. Castro Romero Julieta Ivone et al. La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(9):533-539. <http://revistasmedicasmexicanas.com.mx/download/gineco/2011/FEMEGO%20SEP%20TIEMBRE%202011/Femego%209.6%20ANTICONCEPCION.pdf>
51. Instituto Nacional del Cáncer de EEUU. Hoja Informativa. <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/riesgo-causas/pildoras-anticonceptivas-riesgo>
52. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312):1085–1092
53. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599):1609–1621.
54. Díaz-Amézquita Elva Lorena. Et al. Correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de bajo y alto grado en cérvix. *Rev. Hosp. Gral. Dr. M Gea González*. Vol 7, No. Mayo-Agosto 2006. Págs. 54-58.

ANEXOS 1.

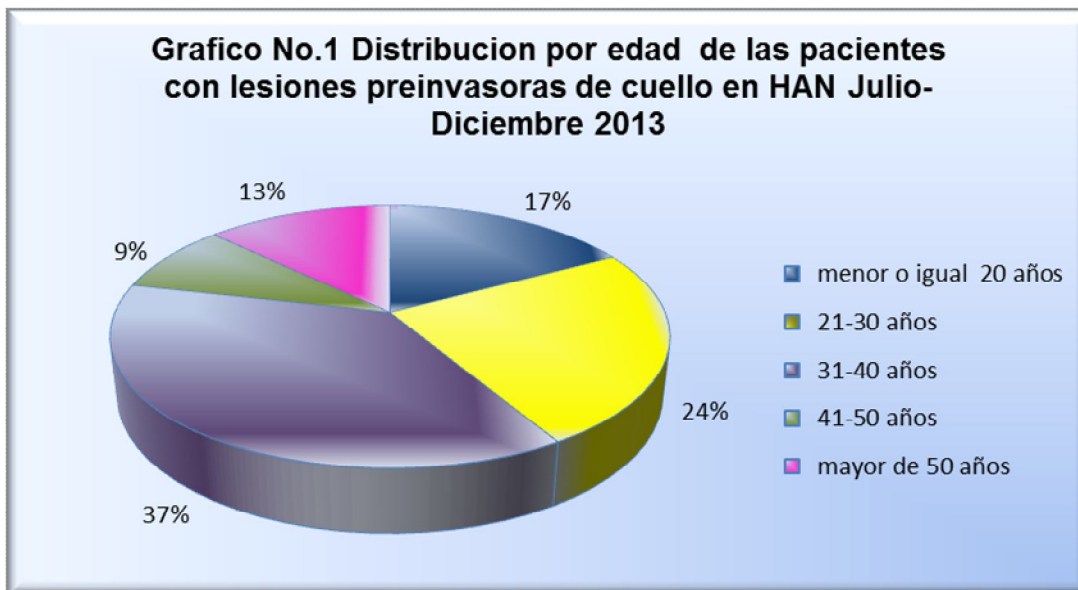


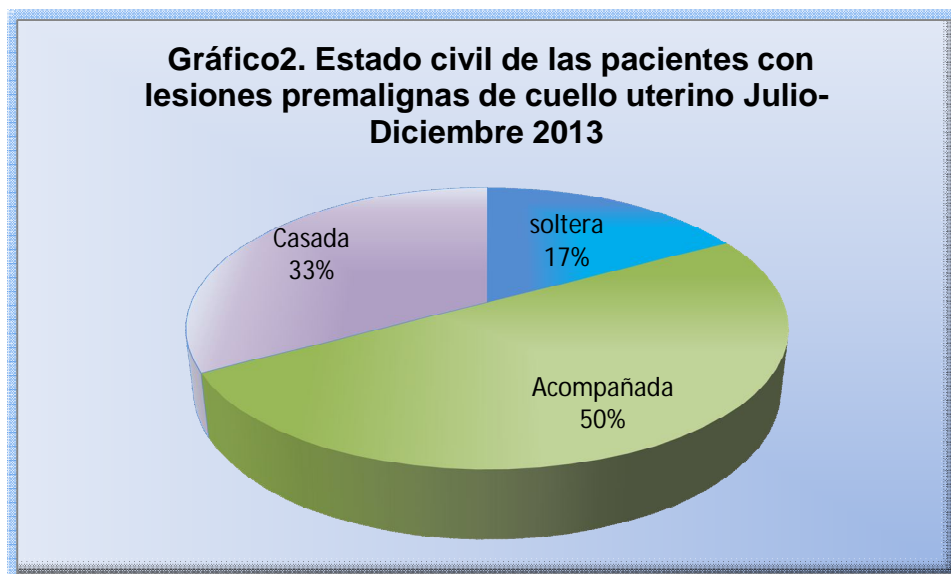
Tabla No. 1 HALLAZGOS COLPOSCOPICOS ENCONTRADOS SEGÚN GRUPO ETAREO JULIO-DICIEMBRE 2013

EDAD		Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Lesiones sugestivas de Cáncer	Total
		menor o igual 20 años	0	6	6	0	
21-30 años	0	2	9	6	0	17	
31-40 años	0	4	15	6	1	26	
41-50 años	0	0	3	0	3	6	
mayor de 50 años	0	1	1	3	4	9	
Total		0	13	34	15	8	70

Perfil de riesgo de la infección por el virus del papiloma humano asociado a lesiones pre invasoras de cuello uterino en el Hospital Alemán Nicaragüense, durante Julio - Diciembre año 2013

Escolaridad		Tabla 2. Hallazgos colposcópicos encontrados según la escolaridad Julio- Diciembre 2013					Total
		Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Lesiones sugestivas de Cáncer	
	Baja	0	3	15	8	7	33
	Alta	0	10	19	7	1	37
Total		0	13	34	15	8	70

Estado civil		Tabla 3. Hallazgos Colposcopicos encontrados según estado civil Julio -Diciembre 2013					Total
		Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Cancer	
	soltera	0	5	4	1	2	12
	casada	0	2	13	7	1	23
	acompañada	0	6	17	7	5	35
Total		0	13	34	15	8	70



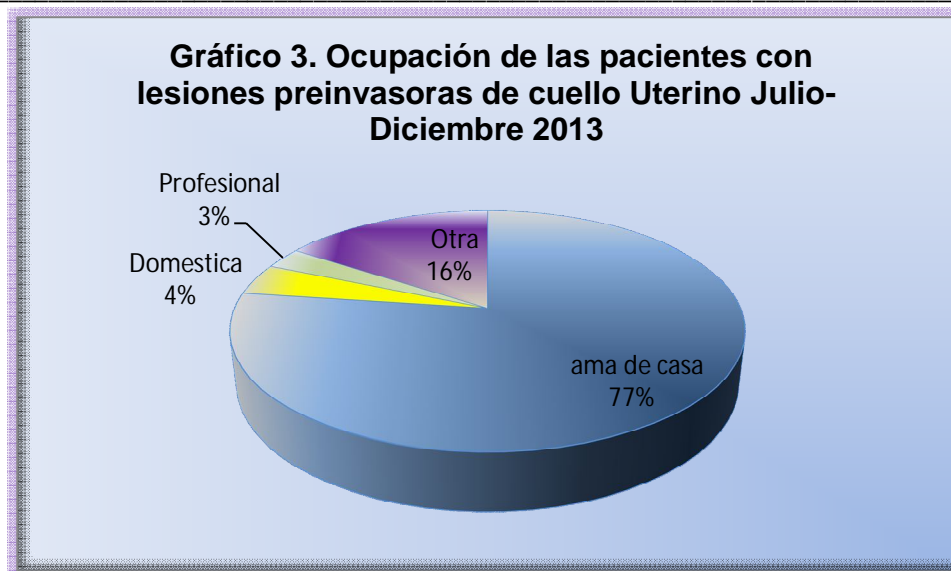


Tabla 4. Hallazgos Colposcopicos encontrados según Ocupación Julio –Diciembre 2013

Ocupación	Hallazgos Colposcopicos encontrados según Ocupación Julio –Diciembre 2013					Total
	Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Cancer	
ama de casa	0	7	30	12	5	54
domestica	0	0	1	2	0	3
profesional	0	1	0	1	0	2
otra	0	5	3	0	3	11
Total	0	13	34	15	8	70

Tabla 5. Hallazgos Colposcopicos encontrados según IMC Julio –Diciembre 2013

IMC	Hallazgos Colposcopicos encontrados según IMC Julio –Diciembre 2013					Total
	Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Cancer	
bajo peso	0	0	2	2	3	7
Normal	0	6	9	1	0	16
sobrepeso	0	6	13	10	3	32
obesidad	0	1	10	2	2	15
Total	0	13	34	15	8	70

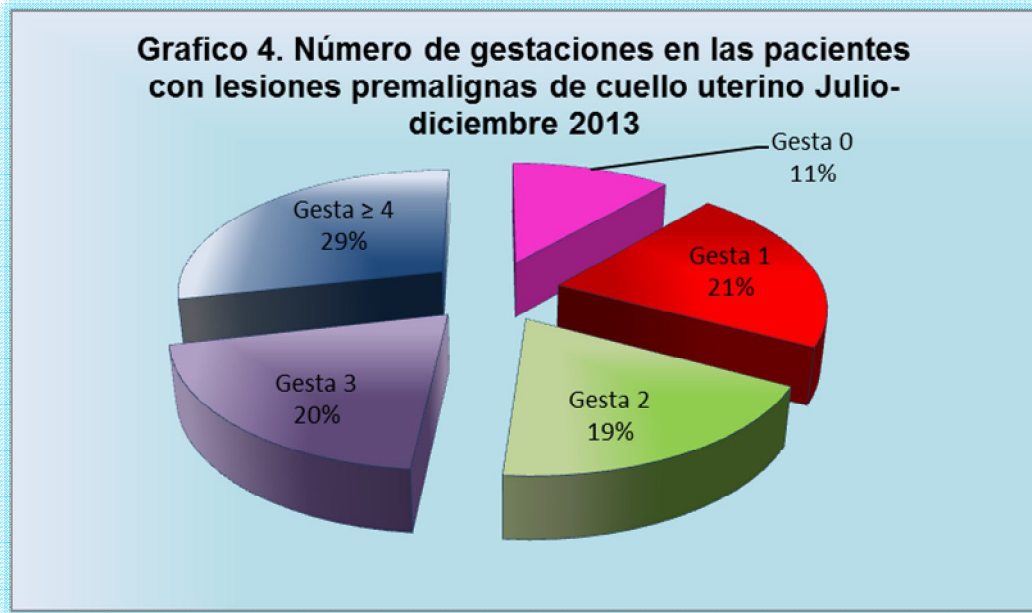


Tabla 6. Hallazgos Colposcopicos encontrados según número de gestaciones Julio -Diciembre 2013

GESTA	Hallazgos Colposcopicos encontrados según número de gestaciones Julio -Diciembre 2013					Total
	Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Cáncer	
0	0	5	2	1	0	8
1	0	3	9	2	1	15
2	0	2	6	4	1	13
3	0	1	7	4	2	14
4	0	1	3	0	2	6
5	0	0	5	2	1	8
6	0	1	1	2	0	4
8	0	0	0	0	1	1
12	0	0	1	0	0	1
Total	0	11	34	15	8	70

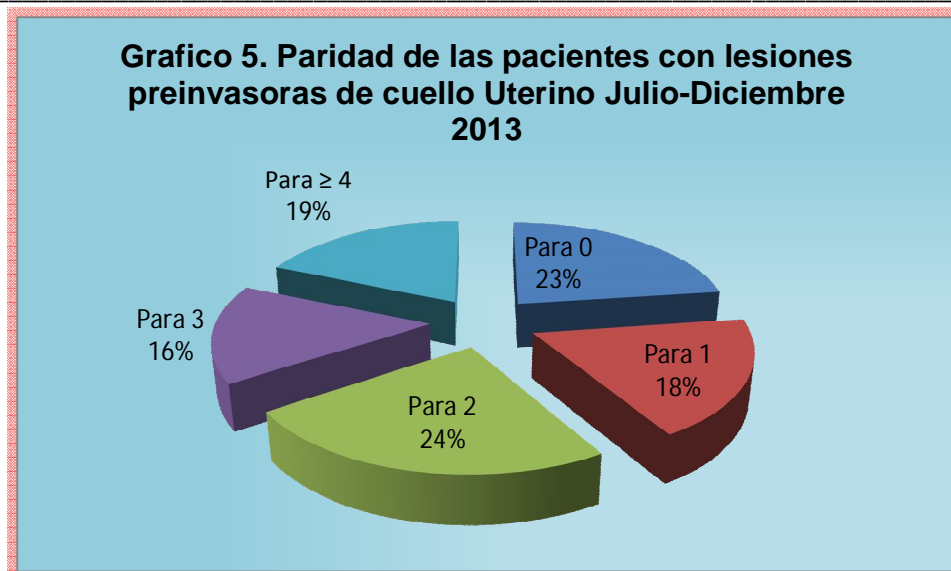
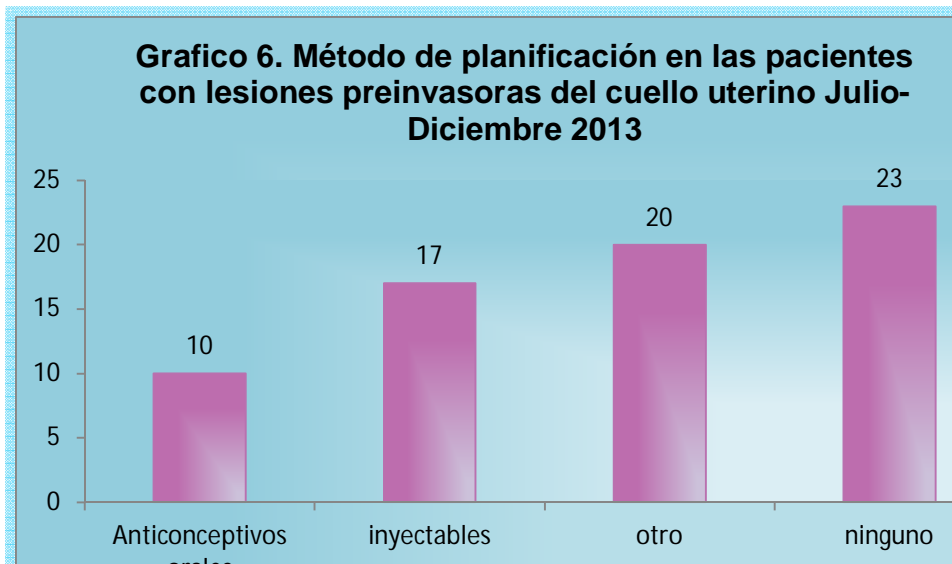


Tabla 7. Distribución Hallazgos Colposcopicos encontrados según la paridad Julio- Diciembre 2013.

Paridad	Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE-BG	LIE.AG	Cáncer	Total
Para 0	0	6	7	3	0	16
Para 1	0	3	5	3	2	13
Para 2	0	2	9	4	2	17
Para 3	0	1	7	1	2	11
Para ≥ 4	0	1	6	4	2	13
Total	0	13	34	15	8	70

IVSA	Tabla 8. <i>Hallazgos colposcopicos según IVSA en las pacientes con lesiones preinvasoras de cuello Julio-Diciembre 2013</i>					Total
	Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Cáncer	
12	0	0	1	1	0	2
13	0	0	0	0	1	1
14	0	1	3	2	1	7
15	0	1	8	3	2	14
16	0	3	11	0	1	15
17	0	6	3	3	1	13
18	0	0	2	0	0	2
19	0	2	0	3	1	6
21	0	0	2	1	0	3
22	0	0	0	1	0	1
23	0	0	3	0	0	3
24	0	0	0	1	0	1
29	0	0	1	0	0	1
30	0	0	0	0	1	1
Total	0	13	34	15	8	70



Método de planificación	Tabla 9. Hallazgos colposcopicos encontrados según Método de planificación utilizado Julio-Diciembre 2013					TOTAL
	Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE-BG	LIE-AG	Hallazgos sugestivos de Cáncer	
ACO	0	1	6	2	1	10
Inyectables	0	4	7	5	1	17
Otro	0	2	11	5	2	20
Ninguno	0	6	10	3	4	23
Total	0	13	34	15	8	70

Número	Tabla10. Hallazgos colposcopicos según número de compañeros sexuales					Total
	Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE-BG	LIE-AG	Hallazgos sugestivos de Cáncer	
1	0	4	14	5	4	27
2	0	4	7	8	2	21
3	0	1	8	0	1	10
≥ 4	0	4	5	2	1	12
Total	0	11	34	15	8	70

Tabla 11. Correlación Diagnóstica entre los hallazgos del Papanicolau y colposcopia en las mujeres con lesiones premalignas de cuello uterino en el HAN Julio-Diciembre 2013.

Hallazgos citológicos		Hallazgos colposcopicos					Total
		Hallazgos inflamatorios	VPH	LIE BG	LIE AG	Cáncer	
	inflamación severa persistente	0	1	6	0	0	7
	ASC-US PERSISTENTES	0	0	4	4	0	8
	LIE BAJO GRADO	0	10	24	4	1	39
	LIE ALTO GRADO	0	0	2	7	6	15
	CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS	0	0	0	0	1	1
Total		0	11	34	15	8	70

Anexo 2: Ficha de recolección de datos:

“Perfil de riesgo de la infección por el virus del papiloma humano y lesiones preinvasoras de cuello uterino en el Hospital Alemán Nicaragüense, durante el periodo julio –Diciembre del 2013”

Datos Generales:

1. No.: _____
2. No. Expediente: _____
4. Edad: _____
5. Procedencia: a) Urbano b) Rural
6. Escolaridad: a) Baja b) Alta
7. Estado civil: a) Soltera b) Casada c) Acompañada
8. Región: a) Católica b) Evangélica c) Otra d) Ninguna
9. Ocupación: a) Ama de casa b) Doméstica c) Profesional e) Otra: _____

Antecedentes Gineco-obstétricos:

10. IMC _____
11. Inicio de vida sexual activa (edad): _____
12. Gesta: _____
13. Para: _____
14. Aborto: _____
15. Cesárea: _____
16. Método de planificación familiar usado:
 - a) Gestágenos Orales
 - b) Inyectables
 - c) Preservativo
 - d) Otro: _____
 - e) Ninguno
17. No. de compañeros sexuales: _____
18. Compañero actual con historia de múltiples parejas: a) Si b) No
19. Tabaquismo Si ___ NO ___
20. Fecha en que le realizaron el Papanicolaou inicial: ___/___/___
21. Diagnóstico inicial: _____
22. Fecha de realización de colposcopia: ___/___/___
23. Diagnostico final: _____