



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Maestría en Salud Pública

**Factores de riesgo en lesiones cervicales premalignas en mujeres de 25 a 64 años de edad en la Jurisdicción sanitaria numero 4 Jalpan de Serra Querétaro en 2006.**

**SESEQ**

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Maestro en:  
**SALUD PÚBLICA**

**Presenta:**

Med. Gral. Helios Mancera Roque

**Dirigido por:**

M. en C. Genaro Vega Malagón

**SINODALES**

M. en C. Genaro Vega Malagón  
Presidente

MSP Alberto Juárez Lira  
Secretario

Dr. en S.P. Adrián Hernández Lomeli  
Vocal

Dra. en C.S Guadalupe del Rocío Guerrero Lara  
Suplente

MSP Lenin Torres García  
Suplente

Firma  
Firma  
Firma  
Firma  
Firma

  
Dr. Enrique Alfredo López Arvizú  
Director de la Facultad

  
Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval  
Director de Investigación y  
Posgrado

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
Diciembre, 2009  
México

## RESUMEN

El cáncer cervical es el segundo tipo de cáncer más común alrededor del mundo y es la primera causa de muerte entre mujeres mayores de 25 años de edad por neoplasias en México. “El objetivo es determinar los factores de riesgo en lesiones premalignas a cáncer cervical en mujeres de 25 a 64 años, en la jurisdicción sanitaria No. 4 de servicios de salud del estado de Querétaro.” Se realizó un estudio comparativo, ambispectivo y analítico (casos y controles), se seleccionaron 76 casos y 76 controles a través del Epi info versión 6, con una relación de control por caso 1/1, para su significancia estadística se utilizó un intervalo de confianza al 95%, las variables de estudio fueron sociodemográficas, reproductivas, otros (Tabaquismo) para su análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 13, se realizó análisis univariado con frecuencias y proporciones, y análisis bivariado a través de OR y se utilizó la prueba de  $\chi^2$ . En promedio para las pacientes con lesión premaligna a cáncer cervical fue 44.28 años de edad, los factores de riesgo que mostraron asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), fueron: Esposo migrante por más de 6 meses (O.R. 2.79, I.C. 1.44-5.39), más de 2 parejas sexuales (O.R. 6.42 I.C. 2.6-15.86), no tener antecedentes de infección por virus del papiloma humano (O.R. 0.90 I.C. 0.84-0.97 factor protector), periodicidad de citología exfoliativa (O.R. 9.35 I.C. 3.80-22.96), inicio de vida sexual activa antes de los 18 años de edad (O.R. 2.9 I.C. 1.44-5.80), última toma de citología menos de 3 años (O.R. 0.16 I.C. 0.06-0.40 factor protector). El esposo migrante por más de 6 meses, tener más de 2 parejas sexuales, la periodicidad de la citología exfoliativa, inicio de vida sexual activa antes de los 18 años de edad fueron los principales factores de riesgo para lesiones premalignas a cáncer cervical, el no tener antecedentes de infección por virus del papiloma humano y haberse realizado una citología exfoliativa antes de los últimos 3 años previos al estudio mostraron ser factores protectores.

Palabras clave: (Factores de riesgo, lesiones premalignas, cáncer cervical.)

## SUMMARY

The cervical cancer is the most common second type of cancer about the world and is the first reason of death between 25-year-old major women of age for neoplasm in Mexico. The objective is to determine the factors of risk in injuries premalignas to cervical cancer in women from 25 to 64 years, in the sanitary jurisdiction No. 4 of services of health of Querétaro's state. ". I conducted a comparative study, ambispective and analytical (cases and controls), 76 cases and 76 controls selected across the Epi info version 6, with a relation of control for case 1/1, for its statistical significancia I use a confidence interval to 95 %, the variables of study were sociodemographic, reproductive, others (Smoking) for its statistical analysis I realize with the statistical package SPSS version 13, I realize analysis univariado with frequencies and propotions, and analysis bivariado across OR and I use the test of chi2. In average for the patients with injury premaligna to cervical cancer it was 44. 28 years of age, the factors of risk that showed statistically significant association ( $p < 0.05$ ), were: Husband migrante for more than 6 months (O.R. 2.79, I.C. 1.44-5.39), more than 2 sexual pairs (O.R. 6.42 I.C. 2.6-15.86), O.R does not have precedents of infection of virus of the human papiloma (. 0.90 I.C. 0.84-0.97 protective factor), periodicity of cytology exfoliative (O.R. 9.35 I.C. 3.80-22.96), they have initiated of sexual active life before 18 years of age (O.R. 2.9 I.C.1.44-5.80), last capture of cytology less than 3 years (O. R. 0.16 I.C.0.06-0.40 protective factor). ). The husband migrante for more than 6 months, to have more than 2 sexual pairs, the periodicity of the cytology exfoliativa, beginning of sexual active life before 18 years of age they were the principal factors of risk for injuries premalignas to cervical cancer, not to have precedents of infection of virus of the human papiloma and a cytology to have been realized exfoliativa before last 3 years before the study they showed to be protective factors.

Key words: (Factors of risk, injuries premalignas, cervical cancer.)

## **DEDICATORIAS**

### **A MI ESPOSA:**

Por toda tu paciencia, el amor que me demuestras, por todos tus sacrificios que reflejaste para realizar este proyecto de mi vida. El saber día a día que estas conmigo me fortalece eres una mujer excepcional y única, estaré agradecido contigo toda mi vida. Te amo.

### **A MI HIJO:**

Eres mi ejemplo, mi reflejo, mi sueño, mi filósofo, mi guía y mi ilusión. Estaré siempre contigo.

### **A MIS PADRES:**

El cariño y el aprecio que tengo por ustedes es tan especial que día a día se sientan orgullosos de mi y que recuerden que cuando inicio un proyecto pienso en ustedes por los valores que me inculcaron en mi vida y que han sido el ejemplo para muchas cosas que me han ayudado en mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **DR. GENARO VEGA MALAGON.**

Agradecer en forma muy particular por su disposición y las recomendaciones para terminar este proyecto de mi vida y el guiarme para concluir satisfactoriamente

### **A MI ESPOSA E HIJO:**

Este éxito lo logre gracias a su apoyo durante todo este proceso de superación, gracias por ayudarme a culminar uno de mis mas grandes éxitos profesionales esto también es un logro suyo. Los amo.

### **A MI INSTITUCION:**

Por creer en mi, y por todo el apoyo que me brindo durante este tiempo de mi maestría, así mismo rendiré frutos por el bien de la gran institución que represento institucional.

### **A MIS PROFESORES DE LA MAESTRIA:**

Por sus conocimientos que me transmitieron me da una gran satisfacción haber sido asesorado por todo el equipo de profesores que son su gran profesionalismo me transmitieron su experiencia y conocimiento.

## INDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de cuadros	vi
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LA LITERATURA	4
III. METODOLOGIA	37
IV. RESULTADOS	42
Presentación de cuadros	45
V. CONCLUSIONES	50
VI. DISCUSION	55
BIBLIOGRAFIA	58
APENDICE	65

## INDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD Y TIPO DE LESION	46
2	FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS	47
3	FACTORES REPRODUCTIVOS	48
4	FACTORES REPRODUCTIVOS	49
5	OTROS FACTORES	50

## I. INTRODUCCION

El cáncer cervical es el segundo tipo de cáncer más común alrededor del mundo. Así mismo esta patología sigue siendo un problema de salud pública y la cual cuenta con pruebas de tamizaje oportuna para poder evitar la mortalidad por esta causa. En el mundo se identifican cerca de cinco millones de casos y de estas fallecen 300 mil cada año. Diariamente en México muere 1 mujer por cáncer cervical cada 2 hrs.

En los últimos años se ha ido atenuando la marcada declinación en la mortalidad lograda hasta mediados de la década del 80, lograda principalmente en los países desarrollados gracias al aumento de disponibilidad de programas de screening con frotis de Papanicolaou. La incidencia, a su vez, muestra una tendencia al aumento en los años recientes entre mujeres menores de 50 años en USA y Europa, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas, tales como test de HPV y cervicografía. También podría estar afectada por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública.

En nuestro país, el Cáncer Cérvico Uterino continúa siendo un problema de Salud Pública, a pesar de que se trata de una enfermedad vulnerable a través de la Detección Temprana y de Tratamiento Oportuno de sus lesiones precursoras.

Es uno de los padecimientos que cuenta con procedimientos de detección temprana, así como tratamientos resolutivos de fácil aplicación en sus primeras

etapas. Por ello a medida que se identifiquen oportunamente los factores de riesgo en cada una de las mujeres vulnerables a padecer esta enfermedad se podrá incidir en la disminución de la morbilidad y mortalidad del cáncer cervicouterino, por lo que se identificaran cuales son aquellos que intervienen en la Sierra de Querétaro para la incidencia del cáncer cervicouterino.

Existen registros en donde indican que más del 75% del cáncer cervical se desarrolla en las mujeres alrededor de los 35 años. Existen registros en donde indican que más del 75% del cáncer cervical se desarrolla en las mujeres alrededor de los 35 años. Más estudios realizados en países desarrollados que la edad de desarrollo para lesiones cervicales premalignas son entre los 35 y 44 años.

Con 7 o más embarazos a término, tienen un riesgo de padecer la enfermedad de 4 veces más que mujeres nulípara o con menor número de hijos. La relación del cáncer cervical con las relaciones sexuales esta basada en que este factor de la enfermedad es raro en núbiles. El factor de las múltiples parejas sexuales también ha sido el foco de búsqueda como agregado a lo que el cáncer cervical concierne. El odds ratio es de 1.6-2.9

El riesgo de lesiones cervicales preinvasoras se incrementa conforme más temprano sea el inicio de la vida sexual, tomando como referencia mujeres que inician su vida sexual a los 18 años, en aquéllas que la inician antes de los 15 se estima un incremento en el riesgo de 50%; asimismo, entre más tardío sea el inicio de vida sexual, existe una tendencia protectora en el riesgo de enfermedad.

## **1.-OBJETIVO GENERAL.**

Determinar los factores de riesgo en lesiones cervicales preinvasoras a cáncer cervical en mujeres de 25 a 64 años, en la Jurisdicción 4 de los Servicios de Salud del Estado de Querétaro”

### **I.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Identificar en mujeres de 25 a 64 años de edad, de la Jurisdicción Sanitaria No. 4, con lesiones preinvasoras y Cáncer Cerviño-uterino los:

I.1.2 Factores sociodemográficos (esposo emigrante, edad, lugar de residencia, escolaridad y ocupación del esposo).

I.2.2 Factores reproductivos (IVSA antes de los 18 años, número de parejas sexuales, paridad, infecciones por VPH, periodicidad de la toma de Papanicolaou Fecha de ultimo papanicolaou)

I.2.3 Otros (tabaquismo,).

## II. REVISION DE LA LITERATURA

El Cáncer Cérvico Uterino, es la primera causa de muerte entre mujeres mayores de 25 años por neoplasias, en el mundo y en México, es uno de los padecimientos que cuenta con procedimientos de detección temprana, así como tratamientos resolutivos de fácil aplicación en sus primeras etapas. Por ello a medida que se identifiquen oportunamente los factores de riesgo en cada una de las mujeres vulnerables a padecer esta enfermedad se podrá incidir en la disminución de la morbilidad y mortalidad del cáncer cervicouterino, por lo que se identificaran cuales son aquellos que intervienen en la Sierra de Querétaro para la incidencia del cáncer cervicouterino.

El cáncer cervical es considerado hoy en día la neoplasia más frecuente en la población femenina. Aproximadamente el 1,6% de las mujeres en el mundo desarrollan esta patología. Cada año son diagnosticados 437.000 nuevos casos a nivel mundial y se estima que anualmente mueren 231.000 mujeres como consecuencia de la enfermedad. De ese total, el 80% son mujeres que viven en países pobres o en desarrollo. La evidencia epidemiológica sugiere, desde hace varios años, que el cáncer cervical se comporta como una enfermedad de transmisión sexual por lo que sus factores de riesgo tienden a ser similares a los de este grupo de enfermedades: el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, múltiples compañeros sexuales, bajo nivel socioeconómico, y antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) como el Virus de Papiloma Humano (VPH), el cual es considerado un potencial cofactor en la génesis del cáncer cervical. Carrero Y. (2006)

Al analizar las tasas de mortalidad por cáncer cervical en diferentes países, se observa que la variación de la mortalidad es notable con tasas que llegan a ser ocho veces más altas en los países de "alto riesgo" en Latinoamérica, el sudeste asiático y África, respecto a algunas naciones de Europa, a Japón y a

Australia. Asimismo, cuando se comparan las tasas de mortalidad ajustadas de Canadá y Estados Unidos de América (EUA), con las de los países de América Latina cuya información sobre mortalidad es confiable (Colombia, Venezuela, Costa Rica), se hace evidente que dichas tasas son más altas en estos últimos pues, además de la elevada cifra de defunciones por cáncer cervicouterino que presentan, ocupan asimismo los primeros lugares en mortalidad por tumores malignos. Inclusive, en las últimas décadas se ha observado un aumento en la mortalidad por cáncer del cervix en países como Chile, Costa Rica y México. Restrepo HE (2004).

La tasa de incidencia y mortalidad varía ampliamente en varios países del mundo. A nivel global en Latinoamérica existe una tasa de incidencia de 20.5 x 100,000, siendo Chile quien reporta la mayor tasa de incidencia con 30 x 100,000 habitantes al año. México tiene la mayor tasa de mortalidad con 16 x 100,000 mujeres y Grecia la menor con 1,3 x 100,000 mujeres. Delgadillo B. (2004)

Las tendencias temporales en la mortalidad indican que, en la mayor parte de los países desarrollados, la mortalidad atribuible al cáncer cervical descende de forma sostenida desde prácticamente la segunda mitad del siglo. A este patrón general se le superpuso en los últimos años de la década de los 80 una tendencia creciente de la mortalidad entre mujeres jóvenes en Reino Unido, partes de los EE.UU., partes de Australia y en Nueva Zelanda. Carrero Y. (2006)

Las muertes por cáncer cervicouterino en toda la Región de las Américas representan un gran número de años de vida potencial perdidos. En 1995, murieron de cáncer cervicouterino 6.065 mujeres entre los 35 y 64 años de edad en 16 países, lo cual ocasionó la pérdida de 183.487 años de vida potencial, si se supone una esperanza de vida al nacer de 75,8 años.

Con base en los datos más recientes proporcionados a la OPS, 1, 74.855 mujeres de 13 países latinoamericanos murieron de cáncer cervicouterino.

De ellas, 50.032 tenían entre 25 y 64 años de edad, y su muerte prematura ocasionó más de 1,56 millones de años de vida potencial perdidos. OPS( 2004)

El cáncer de cuello uterino constituye un problema de salud pública en América Latina. Es el tumor maligno más frecuente en las mujeres del continente, y es la neoplasia con mayor índice de mortalidad en a población femenina en general. Martínez O. (2006)

Se ha calculado que en todas las Américas, cada año se presentan casi 68 000 nuevas pacientes con cáncer de cervix uterino y más aún en mujeres de América Latina y el Caribe; América del Norte tiene la morbilidad y mortalidad más baja. La incidencia varía de unas naciones a otras. Se observan tasas muy bajas en Israel (4,5 por 100 000 mujeres), en Connecticut Estados Unidos (9,8) y en Nueva Zelanda (9,9). Muy elevada en Cali, Colombia (62,8); en Recife, Brasil (58,1) y en Dinamarca (31,6). En Cuba, la tasa bruta de incidencia en 1990, según los datos notificados al Registro Nacional de Tumores fue de 19,2 por 100 000 mujeres y la tasa de mortalidad fue de 4,6 por 100 000 habitantes, se encontró solamente por debajo a Estados Unidos y Canadá con 3,0 y 2,9 respectivamente. Vázquez A. (2007).

Las tasas de mortalidad por cáncer en México muestran una marcada tendencia creciente en las últimas décadas. Los tumores malignos en México ocupan el segundo lugar como causa de muerte en la población general y, dentro de éstos, el cáncer cervical representa el tercer lugar como causa de defunción por neoplasias malignas y el primer lugar si se toma en cuenta sólo el sexo femenino. NOM-014-SSA (2004 )

La morbilidad y mortalidad de cáncer cervical ha decrecido sustancialmente durante los últimos 50 años, debido principalmente a programas organizados de detección oportuna de cáncer basados en citología, particularmente en países con altos y medianos ingresos. Sin embargo, en

muchos países de bajos ingresos el programa de detección oportuna de cáncer basado en citología apenas está siendo implantado correctamente o tiene fallas, por lo que no se puede apreciar el alcance para reducir las tasas de este cáncer. El hecho es que la infección con ciertos tipos de virus de papiloma humano es ahora reconocida como una causa necesaria de la enfermedad, lo que ha conducido a nuevas investigaciones frente a la prevención del cáncer cervical.

Los Programas de prevención del cáncer cervical aplicados mundialmente hasta ahora son los programas de prevención secundaria, que consisten en controlar la evolución del Cáncer cervical hacia estadios avanzados, mediante la detección, tratamiento y control de las lesiones precancerosas o precursoras del Cáncer cervical (LEI de bajo y alto grado). En la prevención secundaria el método de tamizaje utilizado en forma generalizada es el estudio citológico cervicovaginal (PAP) sumado o no al test de VPH. En muchos países, sobre todo en los desarrollados con amplia cobertura de PAP de la población, se ha logrado una disminución significativa de la tasa de incidencia del Cáncer cervical, mediante el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de sus lesiones precursoras. Sin embargo dicha cobertura es aún insuficiente en varios países en vías de desarrollo. Kasamatzu E. (2006).

El cáncer cervical constituye un grave problema de salud reproductiva en la mujer, especialmente en los países en desarrollo. Anualmente más de 231.000 mujeres mueren a causa de esta enfermedad, y más del 80 por ciento de estas muertes ocurre precisamente en los países en vías de desarrollo.<sup>1</sup> Sin embargo, este cáncer causado por el virus del papiloma humano (VPH) que es un agente de transmisión sexual, puede prevenirse oportunamente identificando y tratando a aquellas mujeres con lesiones precancerosas del cuello uterino (cervix) producidas por el VPH. En algunas comunidades, la implementación de estrategias para prevenir la transmisión del VPH también contribuye a disminuir la incidencia de este cáncer. Si bien en todo el mundo se están haciendo esfuerzos para reducir el impacto del cáncer cervical en la salud, la mayoría de los intentos llevados a cabo en países subdesarrollados no han tenido éxito, debido a factores

tales como la falta de conciencia acerca del problema, el acceso restringido a las intervenciones de salud necesarias, la imposibilidad de proveer de exámenes de Papanicolaou a las mujeres que lo requieren y al uso poco eficiente de los recursos disponibles. Las lecciones aprendidas de la experiencia de los programas, conjuntamente con la información surgida tanto de la investigación como de la evaluación de las políticas, hacen más factible hoy en día desarrollar programas costo-efectivo integrado en las comunidades de escasos recursos. OPS (2005)

De acuerdo a la última compilación de datos mundiales, cada año se producen en el mundo alrededor de 466.000 nuevos casos, y cerca del 80 por ciento de ellos ocurre en el mundo en desarrollo. (ops 2005).

Las tasas más altas son las de Melanesia, África del Sur, África Oriental, y América Central. Una razón importante que explica la alta incidencia de este cáncer en los países en desarrollo es la falta de programas eficaces enfocados a pesquisar condiciones precancerosas y tratarlas antes de que evolucionen en un cáncer invasor. En comparación con lo que ocurre en los países desarrollados, son muy pocas las mujeres de las comunidades en desarrollo las que tienen acceso a exámenes para detectar lesiones cervicales precancerosas

La gran mayoría de los casos de cáncer cervical son causados por el VPH, un agente de transmisión sexual que infecta las células del cervix y lentamente produce cambios celulares que pueden derivar en un cáncer.<sup>3</sup> Un estudio realizado el año 1999 estimó que en más del 99 por ciento de los casos de cáncer cervical en el mundo se observó presencia de DNA de VPH. OPS (2005)

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma in situ -CIS-, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a

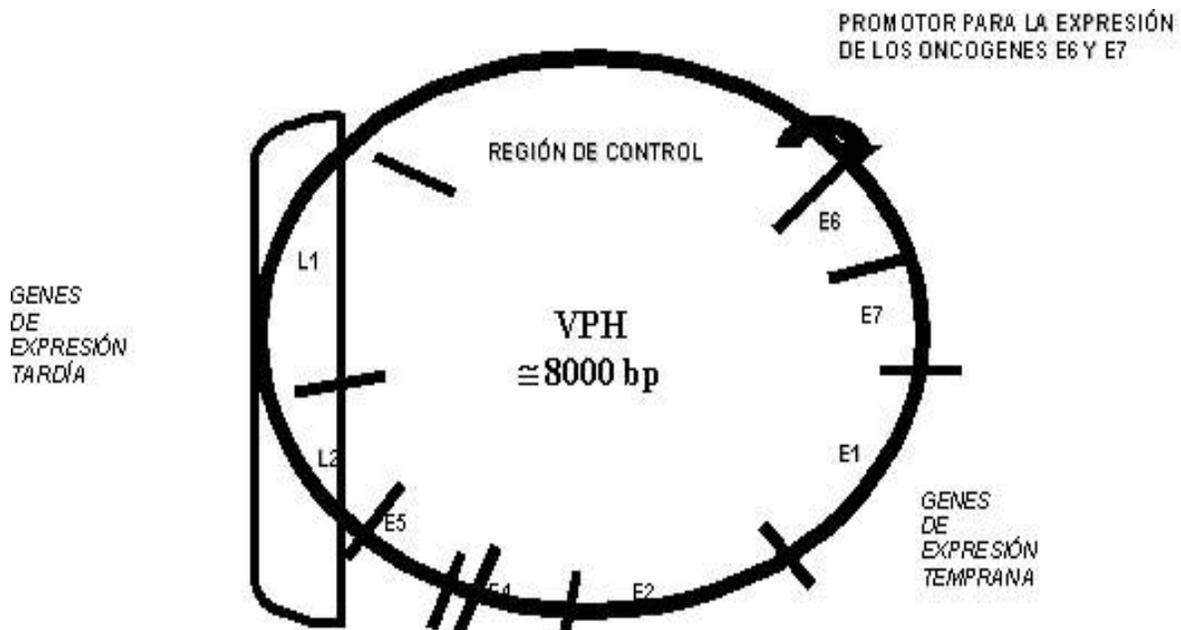
15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria. Serman F. (2004)

Los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de virus de DNA que pertenece a la familia Papovaviridae, no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm. Los VPH son virus que se replican específicamente en el núcleo de células epiteliales escamosas. A diferencia de lo que ocurre en otras familias virales, las proteínas de la cápside de los diversos tipos de VPH son antigénicamente similares, por lo tanto los VPH no pueden ser clasificados en serotipos, de tal forma su clasificación en genotipos y subtipos se basa en las diferencias a nivel de su secuencia de DNA. Hasta el momento aproximadamente 100 tipos diferentes de VPH han sido caracterizados, estos pueden clasificarse en dos grupos principales, de acuerdo con el sitio de infección: cutáneos y mucosos. Rocha L. (2009)

Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros heicosaédricos. Hacia el interior de la cápside se encuentra un DNA circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante (Figura 1), la cual contiene sitios de unión para factores protéicos y hormonales del hospedero necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación. El genoma del VPH, lo conforman dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés Early = temprano), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo replicativo del mismo, conocidos como L (del inglés Late = tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera

que E4 es en realidad un gene tardío), y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside viral. Rocha L. (2009)

Ciclo de replicación. El ciclo de los VPH esta estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, microheridas y abrasiones del tejido. Rocha L. (2009.)



Patología. Como su nombre lo indica, los VPH inducen la formación de papilomas, que en su mayoría son crecimientos benignos fácilmente controlables.

Sin embargo los VPH de alto riesgo que infectan el tracto genital están asociados con el desarrollo del cáncer cervical, que es el tipo de cáncer que con mayor frecuencia afecta a la población femenina de nuestro país. Dada su importancia la presente sección estará esencialmente enfocada a la descripción del proceso patológico involucrado con el desarrollo del cáncer cervical asociado al VPH.

Los VPH genitales son un agente de transmisión sexual que infectan el epitelio del tracto genital bajo, produciendo verrugas y papilomas. El proceso neoplásico asociado con el VPH no se limita al epitelio escamoso, sino que también está involucrado con el desarrollo de lesiones de células columnares. La infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular, por ejemplo se observa la formación de una amplia vacuola perinuclear, el núcleo agrandado, irregular e hipercrómico, además de ser posible encontrar binucleaciones. Las células que han sufrido esta serie de cambios se conocidas como koilocitos y son consideradas como la "huella digital" del VPH. Rocha L. (2009).

Mecanismo molecular de la malignización mediada por VPH. El VPH es capaz de transformar las células que infecta mediante la acción directa de los productos de dos de sus genes tempranos: E6 y E7. Las proteínas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo son capaces de interactuar con moléculas importantes para la regulación del crecimiento y replicación celular, así como para la reparación de daños sufridos por el DNA de las células sanas.

La proteína E6 de los VPH de alto riesgo se une con alta afinidad a la molécula conocida como p53, induciendo su degradación. La proteína p53 es un importante factor regulador de la replicación celular y es conocido como el principal represor de tumores en el ser humano, p53 es capaz de detectar daños sufridos por el DNA en cualquier célula del organismo. Si el daño ha sido en una etapa del ciclo celular en la que aún no ha ocurrido la replicación del DNA, p53 envía una señal para que el ciclo celular se pare y el daño sea reparado, una vez ocurrida la reparación la célula continúa su ciclo normal. Cuando el daño es

sufrido durante o inmediatamente después de la replicación del DNA, p53 envía una señal para detener el ciclo celular, y como a este nivel es imposible reparar los daños, la célula sufre un proceso de eliminación por apoptosis orquestado por la misma p53. Con esto no se permite que los daños causados al DNA sean heredados a células hijas que pueden, eventualmente, ser el origen de un tumor maligno.

Una alta proporción de cánceres humanos demuestra tener daños en el gen que codifica la proteína p53, el cáncer cervical es una excepción, ya que en este caso el gen se encuentra intacto pero la proteína no se encuentra presente en las células infectadas por VPH, ya que E6 se ha encargado de eliminarla. De esta manera la célula queda desprotegida y los tumores se desarrollan cuando el número de mutaciones desfavorables aumenta y, a la par, se incrementa la malignidad de las células. Rocha L. (2009).

Sin embargo, el cáncer cervical puede presentarse luego de 20 años o más después de ocurrida la infección con VPH. Diversos estudios han analizado otros factores de riesgo para el cáncer cervical, incluyendo la actividad sexual, la historia obstétrica y otras conductas asociadas a la salud (como son el tabaquismo y el estado nutricional). Es probable que la mayoría de ellos sean factores que predisponen a la infección con VPH, aunque es probable que el tabaquismo, la paridad y posiblemente el estado nutricional sean factores coadyuvantes importantes en el progreso de la enfermedad. (ops 2005).

En el cáncer cervical invasivo la edad no se asocia con la histología. Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la edad y el estadio tumoral. A medida que avanza la edad los tumores se diagnostican en estadios más avanzados, desde una media de 41 años los in situ a 59 años los diagnosticados en estadio IV. También se han observado diferencias significativas en el estadio en función del tipo histológico; en los tumores invasivos, la proporción de estadios avanzados II-IV ha sido del 79,5% entre los carcinomas escamosos y del 28,6% entre los adenocarcinomas. Laso A. (2007)

La muestra citológica en la práctica ginecológica habitual se obtiene del cuello uterino de la unión escamocolumnar y del fondo de saco posterior de la vagina para diagnóstico oncológico y de pared lateral de la vagina para diagnóstico hormonal. Con este procedimiento se obtienen fundamentalmente células exfoliadas del epitelio pavimentoso cervicovaginal y del epitelio cilíndrico endocervical, en ocasiones también se encuentran células endometriales y, excepcionalmente, células del epitelio de la trompa y del ovario, Además pueden encontrarse eritrocitos, células inflamatorias, microorganismos y elementos de contaminación.

Las células que componen nuestro organismo se multiplican constantemente de forma ordenada. Cuando este proceso se realiza de forma desordenada se produce un Tumor, y cuando el crecimiento celular es incontrolado y anormal, el resultado es un Tumor Maligno conocido como Cáncer. Cordero J. (2007)

Existen alteraciones morfológicas, que en conjunto caracterizan a las células tumorales malignas. Estas alteraciones se conocen como criterios de malignidad Sin embargo, es indispensable precisar que no existe un signo morfológico patognomónico de cáncer. Por otra parte, no siempre todos los signos de malignidad se encuentran en cada célula cancerosa. Por estos hechos la citología, como método de colaboración diagnóstica, requiere de gran experiencia.

Con el objeto de ordenar la descripción, los criterios de malignidad se clasifican en: alteraciones de la célula, alteraciones del núcleo y alteraciones de la relación entre las células.

En 1993 la OMS determina que el agente causal más frecuente del cáncer cervical es el HPV aceptándose hoy en día que es una ITS. Los estudios sobre la historia natural de la infección de este virus' evidencia que un número

elevado de mujeres jóvenes se infectan en las edades de mayor actividad sexual y persiste en alrededor del 5% de las mujeres entre los 35-40 años. Este es el grupo de mayor riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello. Cordero J. (2007)

El útero es un órgano hueco con forma de pera, de pared fibromuscular situada entre la vejiga y el recto. El tamaño del útero varía dependiendo de la edad y el número de embarazos de cada mujer. En la edad de la reproducción, pesa unos 50g y mide aproximadamente 8.0 x 6.0 x 3.0 cm. Los embarazos pueden producir pequeños aumentos residuales de este tamaño (de hasta 70 g de peso), pues el útero rara vez involuciona del todo hasta su tamaño inicial.

Después de la menopausia, el útero se atrofia, y su tamaño disminuye incluso a la mitad. El sitio donde se reúnen el epitelio escamoso y el glandular es la unión cilindro escamosa. La localización de esta unión es variable. Aunque inicialmente esa situada en el orificio en el orificio cervical, prácticamente en todas las mujeres adultas que han tenido hijos, el endocérvix está evertido, mostrando la unión cilindroescamosa al ojo del observador. Al combinarse el crecimiento hacia el interior de la porción escamosa del epitelio (epidermidalización) y una diferenciación escamosa intrínseca de las células subcilíndricas de reserva (metaplasia escamosa), esta región se convierte en un epitelio escamoso y produce la **zona de transformación**. Durante la vida reproductiva, la unión cilindro escamosa emigra en dirección cefálica sobre el borde delantero de la zona de transformación y puede ser invisible a simple vista después de la menopausia. Es en esta zona de transformación que abarca a la unión cilindro escamosa donde aparecen los carcinomas epidermoides o las lesiones precancerosas. El segmento inferior del útero, o istmo, es la porción situada entre el endocérvix y la cavidad endometrial. (Talavera S. 2006)

## Neoplasia

Neoplasia significa literalmente "nuevo crecimiento" y el nuevo

crecimiento es la "neoplasia". Fue pues Sir Rupert Willis, el que más se acercado: "Una neoplasia es una masa anormal de tejido, con un crecimiento que sobrepasa al de los tejidos normales y no se halla coordinado con él, y que persiste con el mismo carácter excesivo una vez concluido el estímulo que provocó el cambio". A esta definición se le puede añadir que la masa anormal carece de objeto, ataca al huésped y es casi autónoma. Ataca al huésped en la medida en que el crecimiento del tejido neoplásico compite con los tejidos y células normales por el suministro de energía y el sustrato nutritivo. Las neoplasias malignas de origen epitelial, derivadas de cualquiera de las tres capas germinales del embrión, se denominan carcinoma. Cuando tienen crecimiento glandular se les llama adenocarcinoma.

### Displasia

La displasia se puede definir como la presencia de alteraciones nucleares, cambios en la relación núcleo/citoplasma y de las características citoplasmáticas de una célula cualquiera. La intensidad de la displasia puede ser leve, moderada o avanzada. En la displasia del epitelio escamoso las células se exfolian generalmente aisladas; las que se descaman en grupos, presentan límites netos. A mayor diferenciación de la lesión, los límites celulares de los grupos exfoliados son menos distinguibles. La forma y tamaño de las células depende del grado maduración que alcanza el epitelio.

En 1973 fue propuesto el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para incluir todas las formas de lesiones precursoras de cáncer cervical, incluyendo displasia y carcinoma in situ; el NIC se divide en tres grupos: NIC 1 corresponde a displasia leve; NIC 2 corresponde a displasia moderada. Dado que los patólogos no pueden distinguir la reproducibilidad entre displasia severa y carcinoma in situ, NIC3 abarca ambas lesiones.

En diciembre de 1988, el Instituto de Cáncer Nacional (NCI) propuso un nuevo sistema de nomenclatura, como será expuesto más adelante, el Sistema Bethesda (TBS), en donde las displasias leves (NIC 1) están dentro del grupo de

Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Bajo Grado, y las displasias moderada, severa (NIC 1, NIC 2) y cáncer in situ se encuentran en las Lesiones Escamosas Intraepiteliales de alto grado.

Displasia Leve, Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 (NIC I), Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LEI BG). Las células exfoliadas de una displasia leve corresponden a células poligonales de tipo intermedio o superficial, con núcleo levemente aumentado de tamaño y discreto aumento de la relación núcleo? citoplasma. Generalmente el núcleo ocupa menos de 1/3 del área celular. Existe leve variación del tamaño y forma de los núcleos, algunos de los cuales pierden su contorno perfectamente redondo u ovalado al ser observados al microscopio de luz. El núcleo es hipercromático, con la cromatina dispuesta en forma reticular o firmemente regular.

Displasia Moderada, Neoplasia Intraepitelial Cervical 2 (NIC II), Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LEI AG). En el extendido obtenido de una displasia moderada las células corresponden en general a células intermedias profundas, con mayor variación en la forma celular. Algunas células son poligonales u ovaladas; otras presentan características citoplasmáticas de metaplasia inmadura. También se pueden encontrar células fusadas y de formas bizarras. La variación en la forma y tamaño de los núcleos y la alteración de la relación núcleo? citoplasma es mayor que en la displasia leve. Existe mayor hipercromatismo, pero la cromatina aún se dispone en gránulos finos uniformes. Nucléolos ausentes. En la actualidad los cambios citopáticos producidos por la infección por HPV son considerados dentro de este grupo.

Displasia Severa, Neoplasia Intraepitelial Cervical 3 (NIC III), Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LEI AG). Las alteraciones descritas son más marcadas en la displasia avanzada, en la que se observan numerosas células de tipo parabasal, siendo posible reconocer células poligonales y aun, en ocasiones, células aplanadas queratinizadas de citoplasma anaranjado, signo de

que persiste tendencia a la diferenciación del epitelio. La relación núcleo? citoplasma es mayor a 2/3. Puede haber nucléolos eosinofílicos, aunque generalmente están oscurecidos por la cromatina densa.

### Sistema de Bethesda

La clasificación de Bethesda surge de los talleres realizados en el Nacional Cáncer Institute, en la ciudad de Bethesda, estado de Maryland de Estados Unidos. La clasificación se introdujo en 1988 y se modificó en 1992. Las características del sistema Bethesda consisten en: Clasificación de las anomalías citológicas en tres categorías:

- Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS)
- Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (LSIL)
- Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (HSIL)

El Sistema Bethesda introduce nuevos términos para lesiones que desde hace años han transitado por una profusa cantidad de denominaciones. Todos estos cambios, que no son sólo de terminología sino también conceptuales, son el resultado de la interpretación que cada autor hace sobre las mismas lesiones.

Talavera S. (2006)

Se conocen alrededor de 130 subtipos de HPV y se dividen en BAJO y Alto riesgo. Con ALTA ONCOGENICIDAD tenemos los siguientes:

Subtipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Con localizaciones más frecuentes en vulva, vagina, cuello, periné y ano.

Un estudio internacional sobre cáncer cervical detectó ADN de HPV en el 92,7% de 1000 biopsias procedentes de 22 países y los Subtipos más frecuentes fueron:

16: 49,2%    18: 11,7%    45: 8%    31: 5%

La infección por HPV se divide en:

Latente: Solo se evidencia por Técnicas de Hibridación del DNA, en individuos con tejidos clínica e histológicamente normales.

Subclínica: Forma más frecuente de la infección en el cuello uterino.

Diagnosticable solamente por Colposcopia previa aplicación de Ácido Acético.

Clínica: Se manifiesta por lesiones exofíticas visibles, raras en el cuello y relacionadas con los Subtipos 6 y 11.

### Contagio

Se produce por Micro-laceraciones durante el Coito, llegando el virus a las células del estrato basal. Los viriones pierden su envoltura proteica y el genoma viral llega al núcleo celular donde se establece.

### Incubación:

Se considera que el virus se replica en el núcleo celular del estrato basal.

### Vías de transmisión:

Sexual

Fómites

Materno-Fetal (Intra o Periparto)

### Biología del VPH.

Ellos aprovechan, como otros virus, la maquinaria celular para replicarse expresando sus Genes de forma secuencial. En primer lugar los de expresión TEMPRANA (E-1 al E-8) en capas parabasales y después sus proteínas TARDIAS (L-1 y 2), que forman la cápsula viral y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales.

La interacción entre Huésped y HPV es variada. Al existir el reconocimiento viral, dará lugar a un tipo de inmunidad.

**INMUNIDAD CELULAR:** Representada por los Linfocitos T, que actúan a nivel local por íntimo contacto célula a célula.

**INMUNIDAD HORMONAL:** Mediada por las células B, bajo la inducción de las células T "Helper". Sus productos activos son los anticuerpos, que son los efectores de la respuesta.

Tanto las células T como los Anticuerpos tienen en común su actividad frente a los focos donde un antígeno extraño está presente. Su diferencia radica en que las células T reconocen este antígeno asociado a moléculas de superficie celular (HLA) y los Anticuerpos lo hacen frente a antígenos presentados en superficie o en forma soluble.

Tras la primera infección de las células del epitelio cervical por el HPV, se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, tales como: Quimioatracción de Neutrófilos, activación de Macrófagos, intervención de Células Naturales Asesinas, de Anticuerpos Naturales, e incluso el Sistema del Complemento, que formarán una Primera Barrera Defensiva de Inmunidad Inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere de Mecanismos de Inmunidad Específica. Para ello existen en el cuello las Células Reticulares de Langerhans, con capacidad de actuar como presentadoras de antígenos. Estas fagocitan las partículas virales para digerirlas en Endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie Cadenas Polipeptídicas del Antígeno junto a HLA clase II, CD40 y B7, así como la migración a los ganglios linfáticos locales. Estas células activadas son reconocidas por los Linfocitos TCD4+, que pasan a Linfocitos T "Helper" y en el contexto local se expresan determinadas Leuquinas (IL). Si predomina la IL-12, se promueve una respuesta Th-1, que lleva a la activación de los Linfocitos TCD8+ Citotóxicos Específicos y la producción de IL-2 e Interferón Gamma. Si no se expresa la IL-12, se promueve una respuesta Th-2, que induce la activación de los Linfocitos B, que evolucionan a Células Plasmáticas productoras de Anticuerpos frente a las proteínas virales, aquí se expresan además las IL-4, 5, 6 y 10.

Una vez activados los Linfocitos T y B, deberán reconocer a las células infectadas, ahora en el contexto del HLA de clase I, de lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz (Cordero J. 2007)

Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales, cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad. Formalmente

ha llegado a cuestionarse la existencia de cánceres cervicales no asociados a VPH. (Cabero R. 2005)

Mecanismo de oncogénesis.

Las proteínas p53 y Rb, dirigen a las células infectadas a la Apoptosis. Los HPV de Alto Riesgo sintetizan proteínas que bloquean este efecto, fundamentalmente a través de E-6 y E-7. De esta forma las células no eliminan el ADN Viral, sino que es incapaz de arreglar errores intrínsecos del ADN celular, por lo que va acumulando alteraciones genéticas con un proceso de Apoptosis bloqueado, que inmortaliza a la célula con un ADN en franca decadencia, es decir una célula con fenotipo

La historia natural de la lesión intraepitelial precoz es muy importante por su relación con el tratamiento. La revisión de la literatura de los últimos cuarenta años sugiere una mayor probabilidad de persistir o progresar entre las lesiones con mayor severidad (neoplasia intracervical – NIC III) que las de menor grado de displasia (NIC I). Ortiz R. (2004)

Los servicios de detección y tratamiento de la displasia son intervenciones costo-efectivas si se las compara con el costo que implica tratar en el hospital el cáncer invasor, tratamiento que a veces ni siquiera tiene éxito. Un análisis del Banco Mundial sugirió que, en 1993, la detección del cáncer cervical (definida como la realización de pruebas cada cinco años, con un seguimiento estándar para los casos pesquizados) tiene un costo aproximado de US \$100 por AVAD ganado (AVAD = Año de Vida Ajustado en Función de la Discapacidad), comparado con el costo cercano a los US \$ 2, 600 por AVAD que implica tratar el cáncer invasor y proporcionar cuidados paliativos. OPS (2005)

Gracias a la introducción de las pruebas de detección, principalmente con frotis de Papanicolaou o citología cervicovaginal, la incidencia, y especialmente la mortalidad, tienden a disminuir. Ortiz R. (2004).

La experiencia en países desarrollados ha demostrado que la única manera de disminuir la morbilidad y mortalidad asociada al cáncer del cervix es mediante la prevención secundaria, a través del diagnóstico de las lesiones en su etapa intraepitelial, en la que el tratamiento resulta mucho más eficaz, más económico, y puede ser llevado a cabo en centros de menor complejidad, más próximos a los lugares de procedencia de las pacientes, con internaciones más cortas o aún en forma ambulatoria.

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

Si la displasia está confinada al tercio inferior del epitelio estamos en presencia de una NIC I también conocida como lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG); si implica los dos tercios inferiores se denomina NIC II y si las anomalías nucleares afectan a más de dos tercios de todo el espesor del epitelio están en presencia de una NIC III. Estas dos últimas denominaciones en conjunto se conocen también como: lesiones intraepiteliales de alto grado (LEI-AG)

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) parece ser la "causa fundamental" en la génesis del cáncer de cérvix.<sup>3</sup> Esta hipótesis es muy aceptada por la comunidad científica mundial y se apoya en numerosas evidencias morfológicas como la coexistencia de VPH con la NIC y la Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) y los datos que nos brinda la biología molecular como el elevado porcentaje de infección por el VPH en pacientes con carcinomas invasores del cuello uterino, de NIC, de NIV y carcinomas invasores de la vulva y del pene.

En la mayor parte de los carcinomas analizados se encuentra DNA viral integrado en los cromosomas de la célula huésped.<sup>4</sup> Sin embargo, numerosos estudios han abordado la estructura, el mecanismo de acción y el poder

oncogénico de los diferentes tipos de VPH y han concluido que la influencia de un solo factor no transforma a una célula normal en una que prolifera sin restricción. "Muchas evidencias indican que es necesario que sobre una célula sucedan de 3 a 7 eventos mutacionales independientes para que ocurra la transformación maligna".

Se hace necesario considerar algunos otros factores de riesgo que pueden actuar asociados a la infección con el VPH pues no todas las mujeres infectadas desarrollan lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma in situ. Sarduy M. (2008)

Diversos estudios han analizado los factores de riesgo del cáncer cervicouterino, incluyendo: Mujer en el grupo de 25 a 64 años, inicio temprano de vida sexual (antes de los 18 años), múltiples parejas sexuales (MPS), antecedentes ginecoobstétricos y de infecciones de transmisión sexual (ITS), bajo nivel cultural de salud sexual y reproductiva en las mujeres y otras conductas asociadas a la salud (tabaquismo).

Entre los factores de riesgo relacionados con las condiciones socioeconómicas y la accesibilidad a los servicios de salud, influyen la edad, el nivel socioeconómico, el analfabetismo, las deficiencias nutricionales, el tabaquismo y la ausencia de antecedente en la citología vaginal; 2,8 el bajo nivel socioeconómico es el de mayor prevalencia y se relaciona positivamente con las lesiones escamosas intraepiteliales y el cáncer cervicouterino. Aguirre R. (2007)

Múltiples son los factores de riesgo epidemiológico o cofactores relacionados con la aparición de las lesiones intraepiteliales y su posible evolución posterior a cáncer del cuello y haré algunos comentarios. Sarduy M. (2008)

La distribución geográfica de este cáncer se relaciona con algunos factores del medio ambiente y estilo de vida, como relaciones sexuales tempranas, multiparidad, higiene inadecuada, niveles socioeconómico y educacional bajos,

uso prolongado de anticonceptivos orales, dieta, tabaquismo y comportamiento sexual inadecuado (promiscuidad) en ambos sexos. Rodríguez A. (2004)

Una investigación demostró como factores predisponentes de esta enfermedad a la edad de 45 a 55 años, factores genéticos como el déficit de alfa 1 antitripsina, relaciones sexuales en la adolescencia, promiscuidad sexual, enfermedades de transmisión sexual (ETS), bajo nivel socioeconómico, hábito de fumar, pacientes inmunosuprimidas, con SIDA y el carcinoma de pene en el compañero sexual. Plantean que el herpes virus simple y el papiloma virus son factores iniciadores de la acción carcinogénica, además los condilomas, trichomonas, clamidias, sífilis y la acción del ADN de los espermatozoides.)

En un estudio realizado en Boston con 230 pacientes que presentaron cáncer cervical, los autores encontraron cinco factores de riesgo significativamente asociados que fueron: poca higiene genital, vida conyugal de más de 25 años, más de 3 embarazos, menarquia precoz (< 13 años). Vázquez A. (2007)

En términos generales, riesgo es una medida que refleja la probabilidad de que se produzca un hecho o daño a la salud (Enfermedad, muerte, etc.). El riesgo es la probabilidad estadística de un suceso futuro. Queda implícita la idea de que la probabilidad de consecuencias adversas aumenta por la presencia de una o más características o factores determinantes de esas consecuencias. Talavera S. (2006).

## Conducta Sexual

El número de parejas sexuales, no es más que el reflejo de la probabilidad de exposición al VPH y demás agentes infecciosos, así la vida sexual incrementa la frecuencia del padecimiento de forma importante, sobre todo en aquellas mujeres que la inician antes de los 16 años de edad.

La edad al primer coito antes de los 20 y de manera marcada antes de los 18 años es uno de los cofactores importantes en la aparición del carcinoma del

cuello según reportan numerosos autores nacionales y extranjeros. Torrejo R. (2006)

El número de compañeros sexuales: El riesgo aumenta conforme aumentan el número de compañeros sexuales, 8 veces en pacientes con mas de tres compañeros sexuales y 14.2 veces con mas de 5 compañeros.

La edad del primer coito: Generalmente, el inicio temprano de las relaciones implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estos. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cérvico uterinos 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 LIBG 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.

Las características del compañero sexual de alto riesgo de LIBG sí tiene antecedentes de Cáncer de pene, antecedentes de relaciones sexuales con una mujer con neoplasia cervical, visita frecuentemente a trabajadoras del sexo, nunca utiliza condón Talavera S. (2006)

Es imprescindible considerar la influencia del hombre en la génesis del cáncer uterino y sobre todo en el varón de riesgo o promiscuo que mantiene relaciones sexuales sin protección de barrera como el condón, este tiene una probabilidad más alta de desarrollar una infección de transmisión sexual (ITS) y por tanto, una contaminación en su plasma seminal, la cual tiene un importante papel en la infección por el VPH.

Al producirse la eyaculación intravaginal, los espermatozoides ascienden rápidamente a través del canal endocervical, una buena cantidad de ellos se deposita en los pliegues mucosos de las glándulas cervicales cercanas a la unión

escamo cilíndrica donde precisamente se desarrolla el mayor número de neoplasias.

El plasma seminal constituye el 90 % del líquido eyaculable que contiene componentes inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune como los linfocitos T y B, las células asesinas naturales (NK), macrófagos y anticuerpos del sistema de complemento.

En presencia de carcinógenos este efecto inmunológico local puede constituir un cofactor que acelera o contribuye al desarrollo de neoplasias y por eso se le atribuye al plasma seminal una gran importancia en la génesis del cáncer de cuello. Es por esto, que los tres cofactores mencionados (varón de riesgo, ITS y espermia) tienen una relación muy íntima en la aparición de las lesiones cervicales.

La infección por HPV es la enfermedad viral de transmisión sexual más común, con prevalencias de infección que van desde el 10% hasta 50% en mujeres sexualmente activas. En algunos lugares del mundo distintos de Europa (de donde se cuenta con gran información desde el inicio), algunos tipos de HPV, diferentes a los clásicos tipos de alto-riesgo HPV-16 y HPV-18, pueden tener mayor relevancia. Esto se ha observado en varios países de Asia, y en algunos reportes de Brasil y Bolivia. En el Perú sin embargo, la distribución de tipos parece seguir a la que se describe en países Europeos. Lo mismo se ha observado en Mestizos Mexicanos, y en mujeres hispánicas en los Estados Unidos. Cervantes J. (2004).

El diagnóstico de neoplasia cervical no es sinónimo de promiscuidad femenina, aunque no es menos cierto que las promiscuas tienen una posibilidad mayor de padecerla, muchas mujeres que sólo han tenido una pareja sexual también desarrollan la enfermedad, por lo que resulta interesante considerar el plasma seminal en la génesis del cáncer uterino.

La probabilidad de que las mujeres sean portadoras del VPH y el riesgo de padecer de cáncer de cervical se ha relacionado con la presencia de ADN viral

en el pene o la uretra de su pareja sexual. Según un estudio publicado por Benedet y Cabero Roura ; las mujeres tienen un riesgo tres veces superior de padecer la enfermedad si su compañero sexual ha tenido relaciones con otras mujeres que han desarrollado la enfermedad. Sarduy M. (2008)

En la adolescencia y durante los primeros embarazos se produce la migración fisiológica de la unión escamo-columnar hacia el endocérnix. En este proceso el epitelio cilíndrico es reemplazado por el epitelio plano estratificado originando la llamada zona de transición, donde la susceptibilidad al riesgo de transformación maligna/célula blanco es probablemente mayor que en cualquier otro tejido sujeto al cáncer. Estos cambios son más activos precisamente en etapas tempranas de la vida, donde también la vida sexual es más activa, pero declinan después de la menopausia.

Los tipos de virus de papiloma humano (VPH) que causan cáncer cervical son sexualmente transmisibles, pero existe muy poca evidencia sobre que la infección pueda ser evitada por cambios en las conductas sexuales de alto riesgo.

En mujeres jóvenes sexualmente activas la frecuencia de la infección por el VPH es tan alta que una persona puede infectarse, curarse de la infección y volverse a infectar por un nuevo tipo de VPH, que a su vez cura espontáneamente después de algún tiempo. Muñoz C. (2006)

El inicio precoz de relaciones sexuales (antes de los 20 años) y el número de compañeros sexuales aumentan el riesgo de cáncer cervicouterino. Se ha demostrado la presencia de VPH cervical o vulvar en un 17-21% de las mujeres con una pareja sexual y en 69-83% de las mujeres con 5 o más parejas sexuales.

Evidencia experimental, clínica y epidemiológica demuestra que los papilomavirus humanos (VPH) genitales son predominantemente de transmisión sexual. Estudios experimentales en mujeres vírgenes y en mujeres VPH negativas

indican de forma clara que el coito es virtualmente un paso necesario para adquirir el VPH. Como ocurre con cualquier otra infección de transmisión sexual (ITS) los varones están implicados en la cadena epidemiológica de la infección. Los VPH en el pene son predominantemente adquiridos a través de contactos sexuales. Los contactos sexuales con mujeres que ejercen el sexo comercial juegan un papel importante en la transmisión de los VPH y en algunas poblaciones estas mujeres pueden convertirse en un importante reservorio de VPH de alto riesgo. Actuando ambos como ¿portadores? y ¿vectores? de los VPH oncogénicos los hombres pueden aumentar de forma substancial el riesgo de propiciar cáncer de cervical en sus parejas. En ausencia de programas de detección precoz, el riesgo de cáncer de cervical en una mujer puede depender menos de su conducta sexual que de la de su marido u otras parejas sexuales. Aunque más raramente que en las mujeres, los hombres pueden también convertirse en ¿víctimas¿ de sus propias infecciones por el VPH, pues una fracción de hombres infectados tiene un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de pene y de ano. Se ha mostrado que la circuncisión masculina puede reducir el riesgo no sólo de adquisición y transmisión del VPH genital, sino también de cáncer cervical en las parejas de hombres circuncisos. Se requieren más estudios científicos para entender mejor la historia natural y la epidemiología de las infecciones por el VPH en el hombre. Castellsague X. (2005).

Algunos estudios refieren un aumento de riesgo relativo de padecer cáncer de cuello uterino en mujeres con infección genital por VPH que toman anticonceptivos orales durante periodos superiores a 5 años. Sin embargo la OMS convocó una reunión de expertos que ha recomendado no cambiar la práctica de prescribir anticonceptivos orales, pues además de que la paridad es un factor de riesgo de cáncer de cuello uterino, el riesgo de mortalidad materna por la falta de uso de anticonceptivos sobrepasaría cualquier riesgo adicional de cáncer de cuello para la mayoría de las mujeres. Rodríguez A. (2004)

## Paridad y Primer Embarazo

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 nulípara o con menor número de hijos.<sup>9</sup> 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. En los embarazos a término y partos naturales la probabilidad de traumas en la zona de transición en el cuello uterino no es frecuente, por lo que la influencia de este factor es cuestionable.

Paridad: se ha establecido que mujeres con 2 o más hijos tienen un riesgo 80% mayor (respecto de las nulípara) de presentar LIBG; y luego del 4to hijo dicho riesgo se triplica. A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal, aumentan la susceptibilidad a la infección por HPV. Sin embargo no existe un acuerdo al respecto.

Edad del primer parto: Bosh demostró como la presencia de 1 ó más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia cervical.

Partos vaginales: Aquellas mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de LIC, comparadas con las que sólo tuvieron partos por cesárea. Esto probablemente explicaría el porque las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en el labio anterior cervical, zona donde el traumatismo. Talavera S. (2006).

Las alteraciones celulares aparecen en un tipo especial de epitelio que reemplaza al epitelio columnar preexistente y el proceso por el cual esto ocurre es conocido por metaplasia escamosa, cuyas etapas más activas son: la prenatal, la adolescencia como período de crecimiento más vulnerable a cualquier agresión y

también durante el embarazo. Por lo que si una adolescente se embaraza, adiciona un factor de riesgo más, que favorece la aparición de estas alteraciones, al disminuirse adicionalmente la capacidad inmunológica de defensa del organismo. Aquí tenemos otro elemento negativo del embarazo en la adolescente. Sarduy M. (2008)

Paridad elevada. Varios estudios de casos y controles han estimado que las mujeres con 3-4 embarazos a término tenían un riesgo 2,6 veces mas alto de padecer un cáncer de cuello uterino que las nulíparas. En las que habían tenido 7 partos o más, el riesgo fue de 3,8 veces mayor. Torrejón R. (2006)

#### Factores Sociodemográficos.

Existen registros en donde indican que más del 75% del cáncer cervical se desarrolla en las mujeres alrededor de los 35 años. Más estudios realizados en países desarrollados que la edad de desarrollo para lesiones cervicales premalignas son entre los 35 y 44 años. El parámetro de la edad la defina como grupo de “alto riesgo”, que es relevante para las actividades de tamizaje y proveer las facilidades para el cuidado de la salud.

El cáncer Cérvico Uterino es un problema de salud pública vinculado a la pobreza; afecta a las mujeres más desprotegidas y a las comunidades con los mayores índices de marginación. Provocando importantes daños en la salud que la mayoría de ellos podían ser evitados. Rojas R. (2005)

Al igual que con otras enfermedades crónicas, las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino aumentan con la edad. Un análisis de las tasas de mortalidad específica por edades en cuatro subregiones de las Américas demuestra claramente dicha tendencia. Las tendencias de mortalidad específica por edades para cada país en lo individual también son similares a las que muestra la subregión, a pesar de las diferencias entre los perfiles de mortalidad particulares de las distintas naciones.

Aunque las tasas de incidencia y mortalidad aumentan con la edad, la mayor carga absoluta del cáncer cervicouterino recae sobre las mujeres de mediana edad. Un análisis de los datos sobre mortalidad por cáncer cervicouterino notificados por los países de América Latina y el Caribe indica que las mujeres entre los 35 y 54 años de edad conforman reiteradamente la mayor proporción de las defunciones anuales. OPS (2005).

El cáncer cervical tiende a ocurrir en la edad madura. La mayoría de los casos en mujeres menores de 50 años. Rara vez se desarrolla en mujeres menores de 20 años. Muchas mujeres mayores no se dan cuenta de que el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino está presente con la edad. Casi el 20% de las mujeres con cáncer cervical son diagnosticados cuando tienen más de 65 años American Cancer Society (2008)

Las mujeres afectadas por esta enfermedad corresponden a la población económicamente activa y sobre todo en edad reproductiva, lo que, sumado a la alta tasa de natalidad con un promedio superior a seis nacimientos por mujer en el ámbito rural, nos da una idea del problema socioeconómico asociado al cáncer del cervix. Debemos agregar que esta enfermedad es debilitante, y produce un deterioro progresivo de la salud de la paciente, culminando en más del 50% de los casos con su muerte de la mujer. Martínez O. (2006)

En varios estudios se ha analizado las variables asociadas al nivel socioeconómico bajo (educación etc.) con la practica de otros estilos de vida tales como las practicas sexuales y higiénicas. En otros estudios el nivel socioeconómico bajo ha sido observado como un factor de confusión.

Está demostrado que un mayor nivel de conocimiento educativo (escolaridad) está relacionado con una mayor probabilidad de uso del PAP (6,9,10) y con ello a un diagnóstico precoz; sin embargo, son diversos los estudios locales que revelan que las mujeres tienen bajos conocimientos o presentan actitudes desfavorables hacia la toma de PAP (10-12), estos resultados,

principalmente hospitalarios o en poblaciones delimitadas, merecen ser continuados con otros estudios en la población general, además de identificar su correlación con otras características de riesgo asociadas para poder orientar mejor futuras actividades en educación sanitaria. Huamani C. (2008)

La relación del cáncer cervical con las relaciones sexuales esta basada en que este factor de la enfermedad es raro en núbiles. La primer revista de literatura en factores de riesgo asociados con malas relaciones sexuales fue publicada en 1967 en las cuales se recibieron 9 estudios.

El factor de las múltiples parejas sexuales también ha sido el foco de búsqueda como agregado a lo que el cáncer cervical concierne. El odds ratio es de 1.6-2.9 en diferentes estudios revisados por Rotkin.

El riesgo se asocia en aquellas parejas que han tenido 10 a mas parejas se elevada de 3 a 4 veces de padecerlo que en aquellas que han tenido solamente una sola pareja.

El riesgo de lesiones cervicales preinvasoras se incrementa conforme más temprano sea el inicio de la vida sexual, tomando como referencia mujeres que inician su vida sexual a los 18 años, en aquéllas que la inician antes de los 15 se estima un incremento en el riesgo de 50%; asimismo, entre más tardío sea el inicio de vida sexual, existe una tendencia protectora en el riesgo de enfermedad.

Un hecho importante a ser tenido en cuenta es que, a pesar de que en teoría el cáncer invasor del cervix pasa siempre por una etapa previa intraepitelial, no todas las lesiones intraepiteliales progresan a cáncer invasor. Así, una lesión intraepitelial puede involucionar espontáneamente, puede persistir siempre como lesión intraepitelial o puede progresar al cáncer invasor. Sin embargo, debemos recordar que las lesiones de bajo grado tienen mayor tendencia a la regresión espontánea, y las de alto grado tienen mayor tendencia a progresar hacia un estadio superior. (Martínez O. 2006)

Se observa que en México, al igual que en los países en desarrollo, las lesiones cervicales premalignas son más frecuentes entre la tercera y cuarta década de la vida, en comparación con los países desarrollados, donde se presenta con mayor frecuencia a partir de los 50 años y en la población rural china, en particular a partir de los 60 años.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos el CACU se ha relacionado con los hábitos sexuales y con factores reproductivos en la mujer; los resultados observados varían de acuerdo con el tipo de estudio. En México se han realizado estudios descriptivos, donde se señala la importancia de los factores de riesgo reproductivo para el CACU; sin embargo, existen pocos estudios epidemiológicos donde se cuantifiquen estos factores de riesgo

La promiscuidad sexual del hombre también constituye un factor de riesgo dado que en sus múltiples contactos sexuales se contamina con virus de papiloma humano que trasmite después a su pareja.

Antecedentes de ITS: Se sabe que la mayor frecuencia de estas se presenta en aquellas mujeres que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual (13% - 26%). Talavera S. (2006)

La infección por HPV suele ser silente y no causa síntomas. Entre las mujeres con citología normal la prevalencia de HPV cervical por PCR es del 10-25%. Muchas de las infecciones cervicales por HPV son transitorias, con una duración media de al menos 12 meses, sobre todo en mujeres jóvenes. Solo una minoría de pacientes será positiva de manera continua. El sistema inmune celular parece ser importante en la regresión de la enfermedad por HPV. Estas infecciones transitorias no poseen riesgo de neoplasia cervical. La infección cervical por HPV es más frecuente que la neoplasia intraepitelial (CIN) y un gran número de mujeres infectadas por HPV de alto riesgo no desarrolla CIN de alto grado. Talavera S. (2006)

La infección genital por HPV atrae en el momento actual el interés de los ginecólogos por dos razones fundamentales: su altísima frecuencia y su relación con el cáncer del tracto inferior del aparato genital femenino, especialmente el cuello. El incremento de esta infección es algo incuestionable y constatado en las tres últimas décadas, por lo que se hace evidente que la relación sexual es la principal forma de transmisión del HPV. Se clasifican según su potencialidad o riesgo oncogénico en: bajo riesgo (6, 11, 41, 42, 43 y 44), riesgo medio (31, 33, 35, 39, 51 y 52) y alto riesgo (16, 18, 45, y 56). De ellos, según los estudios realizados los tipos 16 y 18 parecen los más potencialmente peligrosos. Ya desde 1981 una larga lista de publicaciones sobre la implicación del HPV en el cáncer de cervical ha sobrepasado cualquier expectativa. Vázquez A. (2007)

En población de prostitutas la frecuencia de infección por virus de alto riesgo VPH-16, 18, 31 y 58 es hasta 14 veces más frecuente que en la población general.

Es difícil establecer estimaciones del volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y del espectro de lesiones asociadas. Cabrero R. (2005).

## TABAQUISMO

Hace casi 30 años Winkelstein propuso la teoría de que el humo del cigarrillo al estar íntimamente asociado a la aparición del cáncer espino celular del pulmón y la laringe podría también relacionarse con el cáncer cervical de la misma variedad histológica. El dañino hábito de fumar se asocia a la aparición de NIC o cáncer cervical. Los componentes del humo procedentes de la combustión del tabaco tienen una acción carcinogénica atribuida a la nicotina y la cotinina disueltas en la sangre, las que han sido detectadas en el cérvix, la saliva, la orina y el moco cervical e iniciar la acción oncogénica del VPH y el VHS tipo 2 por acción tóxica sobre el cuello uterino y por una inmunodepresión local provocada

por una disminución de las células de Langerhans. Algunos autores han comentado que con esos cambios estarían dadas las condiciones para que el VPH pueda provocar alteraciones en el cérvix. Sarduy M. (2008)

El tabaquismo parece estar firmemente asociado con la aparición de lesiones cervicales precancerosas y cáncer. El tabaquismo se encuentra entre los cofactores ambientales más uniformemente identificados con la probabilidad de influir en el riesgo de padecer cáncer cervicouterino; los estudios revelan que el riesgo para las fumadoras actuales al menos duplica el de las no fumadoras. Walboomers J. (2008)

Al fumar, se está exponiendo el cuerpo a químicos causantes de cáncer. Se han encontrado subproductos de tabaco en la mucosa cervical en mujeres que fuman. El riesgo parece incrementar con el número de cigarrillos fumados al día y el número de años que una mujer ha fumado. Las personas que fuman tienen aproximadamente el doble de probabilidad que las personas que no fuman a contraer cáncer cervical.

Hoy día se considera el tabaquismo un factor de riesgo de carcinoma de cuello uterino, ya que existe un incremento del riesgo tanto de enfermedades preinvasoras como invasoras entre las fumadoras actuales; las que tienen historia de tabaquismo prolongado, las fumadoras de gran intensidad y las que fuman cigarrillos sin filtros. Diversos estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo, causando modificaciones del ADN aductos en el epitelio cervical, que se incrementa en las fumadoras, encontrando un riesgo relativo de morir por cáncer cervical dos veces superior en las fumadoras comparadas con las que no fumaban.

Las mujeres fumadoras tienen un riesgo mayor de padecer de cáncer del cuello uterino que las mujeres no fumadoras. Estudios de investigación han demostrado que en el moco cervical (sustancia que reviste la mucosa del cuello

del útero) hay una concentración elevada de sustancias provenientes del fumado de tabaco.

Actualmente se acepta que en las mujeres fumadoras el riesgo de padecer la enfermedad aumenta tres veces al compararlo con las que no lo hacen. Asimismo se ha reportado que existe una fuerte relación dosis-respuesta. (Sarduy M. (2008)

No existe una variedad de cáncer donde se comprueben los efectos de la prevención como en el cancer cervical.. El fácil acceso al cuello uterino ha permitido una amplia investigación de sus lesiones, denominándose las mismas según los criterios de Richart, en Neoplasia Intraepitelial del Cuello (NIC) en sus diferentes grados. Estos cambios han sido asociados a la persistente infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV), señalados como la causa fundamental en la génesis del cancer cervical, pero otros múltiples factores pueden incidir en la aparición de esta entidad, que la hacen comportarse como una Infección de Transmisión Sexual (ITS. Son señalados múltiples elementos que actuarían como Factores de riesgo o cofactores asociados al HPV. En muchas ocasiones estos factores no son conocidos o no son bien manejados, al actuar de forma insuficiente sobre ellos, lo que conduce a la aparición del cáncer cervical.

El desarrollo de la citología exfoliativa, también conocida como la prueba de Papanicolaou , utilizada para el diagnóstico oportuno de lesiones precursoras, significó un avance en la prevención de cancer cervical en mujeres con vida sexual.

A este respecto los Programas de Detección Oportuna de Cáncer Cervical han mostrado ser efectivos en la gran mayoría de los países desarrollados. Una amplia cobertura, y elevados estándares de calidad en los programas de detección, son factores importantes para que el cáncer haya disminuido significativamente (90%) en los países Nórdicos, Canadá y EUA. Por el contrario, esta situación no se ha observado en países en desarrollo, tal es el caso de México, donde en 1974 se implementó el Programa Nacional de Detección

Oportuna de Cáncer y a pesar de ello la tasa de mortalidad por cancer cervical durante los últimos 25 años no ha disminuido, debido a la baja cobertura y bajos estándares de calidad. (Aguilar J. 2004).

La citología cervical (Papanicolaou), actualmente se sigue utilizando como el método más eficaz y de bajo costo para detectar el cáncer cervical. Si las lesiones precancerosas son detectadas precozmente y tratadas con éxito, la mujer no desarrollará cáncer.

Información de la Secretaría de Salud establece que la reducción de la mortalidad por esta patología solo se logrará elevando la cobertura de toma de muestras de Papanicolaou, lo que conduce a una detección temprana de las lesiones que en un futuro derivarían en cáncer cervicouterino. Salas I. (2006)

### III. METODOLOGIA

Se realizo un estudio de casos y controles, comparativo, ambispectivo, en la Jurisdicción Sanitaria No. 4, e el período comprendido del 1 de Enero de 2006 al 31 de Diciembre del 2006.

El universo de Trabajo fueron todas las mujeres de 25 a 64 años de edad que acudieron con estudio de papanicolaou realizado en la jurisdicción sanitaria - IV, en el período comprendido del estudio con resultado positivo a lesión cervical premaligna a cáncer.

Para obtener el tamaño de la muestra se obtuvo a través del programa Epi Info versión 6 con los siguientes datos con un nivel de confianza del 95%, con un poder de la prueba del 80%, una relación de casos : controles 1:1, con frecuencia de exposición de los casos del 19% ( número de parejas sexuales ), y de los controles del 4.1% con un Odds Ratio del 6.2.

La técnica muestral fue a traves de muestreo no probabilístico por cuota para el grupo de casos y por conveniencia para el grupo control para parear por edad y por localidad.

Se incluyeron como casos a 76 mujeres mayores de 25 años con diagnóstico de algún grado de lesión premaligna a cáncer cervical (lesión intraepitelial de bajo y alto grado ), corroborado por citología exfoliativa colposcopia y histopatología, valoradas en la clínica de colposcopia campus Jalpan y los estudios en el Laboratorios Estatal de Salud Pública y en el Hospital General de Querétaro, ambos de la secretaria de salud, fueron localizadas y visitadas a su domicilio se les informo la intención del estudio las cuales aceptaron participar en el estudio bajo consentimiento informado.

Se incluyeron como controles a 76 mujeres sanas, mayores de 25 años de edad, con citología exfoliativa negativa para cancer cervical, a las cuales

también se les informo de la intención del estudio decidiendo participar en el estudio bajo consentimiento informado.

El procedimiento para la recolección de la información fue la siguiente:

#### Casos.

Se acudió a la clínica de colposcopia Campus Jalpan y se identificaron a todas las pacientes enfermas con algún grado de lesión premaligna a cáncer cervical que hayan sido diagnosticadas durante el 1ro. De Enero del año 2006 al 31 de diciembre del mismo año, posteriormente con los nombres de los pacientes se solicito el archivo en dicha clínica domicilios y demás datos de identificación, procediendo posteriormente a realizar las visitas domiciliarias por parte del investigador para la aplicación de las encuestas previa firma de consentimiento informado.

#### Controles.

Para el grupo control se consideraron a 76 mujeres sanas, que se hayan realizado su citología exfoliativa durante el 1ro. De enero del 2006 al 31 de diciembre del mismo año, mayores de 25 años de edad y que haya salido la citología exfoliativa negativa y que aceptaron participar en el estudio, así mismo se identificaron a través de las visitas domiciliarias que se realizaron a los casos y con apoyo del centro de salud correspondiente de esas localidades se pareando al grupo de casos y controles por la edad y localidad, procediendo a realizar la encuesta con previa firma del consentimiento informado.

Se diseño una hoja de datos que incluía un cuestionario de preguntas cerradas aplicado a través de una encuesta y con un apartado para los datos de nombre domicilio, número de folio, no. Expediente, y con el rubro de caso o control, con datos de las siguientes variables: Sociodemográficas (edad, escolaridad, estado civil ocupación del esposo, migración hacia los estados unidos), Reproductivos (inicio de vida sexual, número de parejas sexuales,

número de gestas por vía vaginal, antecedentes de virus del papiloma humano, periodicidad del citología exfoliativa, ultima realización de citología exfoliativa. Otros: Tabaquismo (periodicidad y cantidad).

Para su captura se hizo a través del paquete estadístico SPSS versión 13 en donde fueron codificadas las variables para su análisis e interpretación. Se consideraron factores de riesgo para lesiones cervicales premalignas las siguientes variables:

1. Edad: 25 años de edad ó más.
2. Esposo migrante: Aquellos esposos que además de emigrar hacia los estados unidos que haya sido por as de 6 meses.
3. ocupación del esposo: ser obrero.
4. escolaridad baja: analfabeta, primaria o secundaria no terminada.
5. Inicio de vida sexual activa: antes de los 18 años de edad.
6. Número de parejas sexuales: 2 parejas sexuales o más.
7. Número por parto vaginal: más de 3 partos vaginales.
8. Tener antecedentes de diagnóstico de infección por virus del papiloma humano
9. Periodicidad de citología exfoliativa: No realizársela por lo menos cada 3 años.
10. última realización de citología exfoliativa: no habérsela realizado en los últimos 3 años

#### Criterios de Inclusión para el caso.

1. Mujeres de 25 a 64 años de edad que se hayan realizado su papanicolaou en las unidades de primer nivel de atención de la Jurisdicción Sanitaria No. IV y que el tengan resultados de papanicolaou y colposcopia positiva.

#### Criterios de Exclusión para el caso.

1. Que emigren a otro lugar de residencia durante el periodo del estudio.
2. Que el estudio la colposcopia sea negativa.
3. Que no deseen contestar la encuesta de factores de riesgo.
4. Que este embarazada.

#### Criterios de eliminación para el caso.

1. Que emigren durante el tiempo del estudio.
2. Que se embarace durante el tiempo del estudio.
3. Que fallezca durante el estudio.

#### Criterios de inclusión para el control.

1. Mujeres de 25 a 64 años de edad que se hayan realizado su papanicolaou en las unidades de primer nivel de atención de la Jurisdicción Sanitaria No. IV y que el tengan resultados de papanicolaou y colposcopia negativa. Y que se hayan realizado el estudio

#### Criterios de exclusión para el control.

1. Que emigren a otro lugar de residencia durante el periodo del estudio.
2. Que deseen contestar la encuesta de factores de riesgo.
3. Que este embarazada

#### Criterios de eliminación para el caso.

1. Que emigren durante el tiempo del estudio.
2. Que se embarace durante el tiempo del estudio.
3. Que fallezca durante el estudio.

El análisis de la información se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 13. Se obtuvo estadística descriptiva (frecuencia, media, porcentajes, rangos y Desviación Estándar), para el análisis bivariado se obtuvo mediante razón de momios. Para la significancia estadística se utilizó IC al 95%. La presentación de resultados se realizó en cuadros.

#### Consideraciones éticas.

Para las consideraciones éticas, se tomaron en cuenta las ya establecidas hasta el momento, para este tipo de estudios, conforme a la legislación oficial de investigación en México, esta investigación se sujetó a la reglamentación ética, requirió la firma de consentimiento informado de los participantes, ofreciendo la confidencialidad de la información.

Se contó con la autorización de los comités de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro y de los Servicios de Salud del Estado de Querétaro a través de la Jurisdicción Sanitaria No. 4 y de la Clínica de Colposcopia Campus Jalpan para garantizar la confiabilidad de los resultados, otorgando un beneficio para la población de estudio.

#### IV. RESULTADOS:

Las lesiones mas comunes observadas fueron las de bajo grado con un 63.15%, y con un 36.85% para las lesiones de alto grado, observándose que los grupos de edad mas afectados para las lesiones de bajo grado es el de 25 a 34 años de edad con un 37.5% y para las de alto grado el grupo de edad mas afectado es el de 45 a 54 años con un 53.57%. Cuadro 1

El promedio de edad en ambos grupos fue de 44.28 de edad con una desviación estándar de 13.54 con una  $p > 0.05$  el grupo de edad más frecuente en ambos grupos fue de 45 a 54 años de edad, seguido por el grupo de 25 a 34 años de edad.

Los resultados de las variables cualitativas nominales fueron:

Factores sociodemográficos:

- La Migración no es factor de riesgo, se observo que en el grupo de casos 50 pacientes sus esposos migraron hacia los Estado Unidos, (32.89%) y en los controles fueron 41 (53.9%) con una  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 2.21 y un Odds Ratio de 1.64 (IC 95% 0.85 – 3.15) en cuanto al tiempo de estancia en los Estados Unidos en los casos en donde su esposo estuvo por más de 6 meses, 50 pacientes presentaron lesión (32.89%) y en los controles fueron 31 (30.39%) con una  $p > 0.003$ , con una chi cuadrada de 9.54 y un Odds Ratio de 2.79 (IC 95% 1.44 – 5.39).

- La edad no es factor de riesgo, se observo que en el grupo de casos 52 de ellas (34.21%) si presentaron la edad como factor de riesgo y 54 (35.53%) para el grupo control con una  $p > 0.85$ , con una chi cuadrada de 0.12 con un Odds Ratio de 0.88 ( IC 95% 0.44 – 1.76).

- La escolaridad baja no es factor de riesgo, se observo que en el grupo de casos 62 de ellas (81.57%) si tenían escolaridad baja y 52 (68.42%) para el grupo control con una  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 3.50 con un Odds Ratio de 2.04 (IC 95% 0.96 – 4.34)
  
- El inicio de vida sexual activa antes de los 18 años si es factor de riesgo, se observo en el grupo de casos que 58 pacientes (76.31%) si presentaron este factor de riesgo y en el grupo de controles 40 (52.63%) con una  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 9.30 con un Odds Ratio 2.9 (IC 95% 1.44 – 5.80)
  
- El número de partos vaginales no es factor de riesgo, se observo que en el grupo de casos 56 pacientes (73.68%) si presentaron este factor de riesgo, en el grupo de controles fueron 52 (68.42%) con una  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 0.51 con un Odds Ratio de 1.29 (IC 95% 0.63 – 2.6).
  
- El número de parejas sexuales si es factor de riesgo, se observo en el grupo de casos que 30 de ellas (39.47%) si lo presentaron y en el grupo control 7 (9.21%), con una  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 18.89 con un Odds Ratio de 6.42 (IC 95% 2.60 – 15.86)
  
- El antecedente de infección por Virus del Papiloma Humano es factor protector, se observo que en el grupo de casos 7 (9.21%) si presentaron este factor y en el grupo control 0 (0%), con una  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 7.33, con un Odds Ratio de 0.90 ( IC 95% 0.84 – 0.97)
  
- La periodicidad del papanicolaou como factor de riesgo, se observo que 37 (48.68%) si presentaron este factor y para el grupo de controles fueron 7 (9.21%) con una  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 28.78, con un Odds Ratio de 9.3 (IC 95% 3.80 – 22.96).

- La última toma de citología exfoliativa es un factor protector, se observó en el grupo de caso que 28 pacientes (36.8%) tenían menos de un 1 año de haberse realizado la citología, 31 (40.78%) con 2 años previos de haberse realizado el estudio y 17 (22.36%) con 3 años y más previos, para el grupo control 7 (9.21%) tenían menos de 1 año de haberse realizado la citología, 69 (90.78%) con 2 años y ninguna paciente con 3 años y más previamente al estudio de investigación, con un  $p > 0.05$ , con una chi cuadrada de 17.61, con un Odds Ratio de 0.16 (IC 95% 0.06 - 0.40).

- El tabaquismo como factor de riesgo se observó en el grupo de los casos 60 (78.94%) no fumaban, 9 (11.84%) fumaban 1 cigarrillo, 5 (6.57%) fumaban 2 cigarrillos y 2 (2.63%) fumaban 3 cigarrillos o más, para el grupo de controles 67 (88.15%) no fumaban, 6 (7.89%) fumaban 1 cigarrillo, 2 (2.63%) fumaban 2 cigarrillos y 1 (1.31%) fumaban 3 cigarrillos o más.

Distribución por grupo de edad y tipo de lesión premaligna en mujeres de 25 a 64 años de edad en la Jurisdicción Sanitaria No. 4 Jalpan de Serra Querétaro.

Cuadro No. 1			
Distribución por grupo de edad y tipo de lesión.			
Edad	Casos N1= 76 N %		Controles N2= 76 N %
	Bajo Grado	Alto Grado	Sin lesion
25 a 34 años	18 (23.68%)	3 (3.94%)	21 (27.63%)
35 a 44 años	15 (19.73%)	3 (3.94%)	18 (23.68%)
45 a 54 años	13 (17.10%)	15 (19.73%)	28 (36.84%)
55 a 64 años	2 (2.63%)	7 (9.21%)	9 (11.84%)
TOTAL	48 (63.15%)	28 (36.85%)	76 (100%)
X 1 Y X2 = 42.28 (D.E. 13.54)			

Fuente: Análisis estadístico de SPSS versión 13

Factores de riesgo sociodemográficos en lesiones cervicales premalignas en mujeres de 25 a 64 años de edad en la Jurisdicción Sanitaria No. 4 Jalpan de Serra Querétaro.

<b>Cuadro No. 2</b>					
<b>Factores Sociodemográficos</b>					
	Casos N1= 76 N %	Controles N2= 76 N %	O.R.	I.C.	P
<b>Migración</b>					
Esposo Migrante > 6 meses	50 (32.89)	31 (20.39)	2.79	1.44 - 5.39	0.003
Esposo no migrante < 6 meses	26 (17.11)	45(29.61)			
<b>Edad</b>					
35 años y mas	52 (34.21)	54 (35.53)	0.88	0.44 - 1.76	0.85
menos de 35 años	24 (15.79)	22 (14.47)			
<b>Escolaridad</b>					
Analfabeta y primaria	62 (40.78)	52 (34.21)	2.04	0.96 - 4.34	0.09
Secundaria terminada y más	14 (9.21)	24 (15.78)			

Fuente: Análisis Estadístico de SPSS versión 13.

Factores de riesgo reproductivos en lesiones cervicales premalignas en mujeres de 25 a 64 años de edad en la Jurisdicción Sanitaria No. 4 Jalpan de Serra Querétaro.

<b>Cuadro No. 3</b>					
<b>Factores Reproductivos</b>					
	Casos N1= 76 N %	Controles N2= 76 N %	O.R.	I.C.	P
<b>Paridad</b>					
3 Parto vaginales ó más	56 (36.84)	52 (34.21)	1.29	0.63 - 2.61	0.59
menos de 2 partos vaginales	20 (13.15)	24 (15.78)			
<b>Número de Parejas sexuales</b>					
2 parejas y más	30 (19.73)	7 (4.60)	6.42	2.6 - 15.86	0.0002
1 pareja	46 (30.26)	69 (45.39)			
<b>Antecedentes de infección por V.P.H</b>					
con antecedentes	7 (4.60)	0 (0)	0.9	0.84 - 0.97	0.013
Sin antecedentes	69 (45.39)	76 (50)			
<b>Periodicidad de Citología</b>					
Mas de 3 años	37 (24.34)	7 (4.61)	9.35	3.80 - 22.96	0.000087
Menos de 3 años	39 (25.66)	69 (45.39)			

Fuente: Análisis Estadístico de SPSS versión 13

Factores de riesgo reproductivos en lesiones cervicales premalignas en mujeres de 25 a 64 años de edad en la Jurisdicción Sanitaria No. 4 Jalpan de Serra Querétaro.

Cuadro No. 4					
Factores Reproductivos					
	Casos N1= 76 N %	Controles N2= 76 N %	O.R.	I.C.	P
<b>Inicio de vida sexual Activa</b>					
Antes de los 18 años	58 (38.15)	40 (26.31)	2.9	1.44 - 5.80	0.003
18 años y más	18 (11.84)	36 (23.68)			
<b>Ultima toma de citología</b>					
3 años y más	47 (30.92)	69 (45.39)	0.16	0.066 - 0.40	0.00004
menos de 3 años	29 (19.07)	7 (4.60)			

Fuente: Análisis Estadístico de SPSS versión 13.

Otros factores de riesgo en lesiones cervicales premalignas en mujeres de 25 a 64 años de edad en la Jurisdicción Sanitaria No. 4 Jalpan de Serra Querétaro.

Cuadro No. 5					
Otros					
	Casos N1= 76 N %	Controles N2= 76 N %	O.R.	I.C.	P
<b>Tabaquismo</b>					
3 cigarrillos y más	2 (1.31)	1 (0.65)	2.02	0.17 - 22.83	0.5
Menos de 2 cigarrillo	74 (48.68)	75 (49.34)			

Fuente: Análisis Estadístico de SPSS versión 13.

## V. DISCUSION

Existen numerosos estudios en donde esta descrito los factores de riesgo para la lesiones premalignas a cancer cervical. En este estudio de investigación el promedio de la mujeres en estudio fue de 44.28, predominando las lesiones de bajo grado en el grupo de 25 a 34 años de edad, y las de alto grado en el grupo de edad de 45-54 años, que se relaciona a lo descrito en artículos de revisión bibliográfica y de investigación, ya que a medida que avanza la edad de las mujeres, las lesiones cervicales suelen ser más agresivas, como lo describe Rojas en 2005 considerando al grupo de “alto riesgo” para cancer cervical entre los 35 a 44 años. Aunque en este estudio no existe una asociación entre las lesiones premaligna a cancer y la edad ya que el resultado fue con una razón de momios de 0.88 pero los intervalos de confianza no tienen significancia estadística en los resultados obtenidos.

En cuanto a los factores sociodemográficos una variable que no esta descrita en ninguna literatura pero que como investigador tuve el interés de conocer la relación del esposo migrante hacia los Estados Unidos con las lesiones premalignas a cancer cervical, ya que por las características de la población en donde se realizo el estudio un alto porcentaje de esposos migran hacia los estados unidos (cerca del 80% de la población masculina) sale de la región y regresa tiempo después con su pareja, algunos deciden hacerlo por menos de seis meses y otros por mas tiempo, al momento de únicamente meter como factor de riesgo esta variable no tuvo significancia estadística, pero al sumar el tiempo de estancia del esposo migrante en Estados Unidos por más de 6 meses se observa que el resultado tiene significancia estadística con un razón de momios de 2.79, es decir tienen casi 2 veces mas el riesgo de enfermar de lesiones premaligna aquellas mujeres que su esposo permanece por mas de 6 meses en los estados

unidos que aquellas mujeres que su esposo tiene una estancia menor a los 6 meses en Estados Unidos, Es lo que demostró este estudio de investigación.

En referencia a la edad como factor de riesgo, los estudios de investigación revisados en este trabajo soportan la hipótesis que existe una edad donde predominan mas las lesiones premalignas a cancer cervical, como lo demuestra la ops en el 2005, pero en este estudio el resultado obtenido en frecuencia si aparece una tendencia entre los grupos de 45 a 54 años con mayor prevalencia, pero al momento de realizar el análisis bivariado en la razón de momios el resultado obtenido no tuvo significancia estadística.

En relación a la escolaridad baja Huamani en el 2008, hace referencia que a menor nivel educativo mayor es el riesgo de padecer la enfermedad y tiene que ver con los estilos de vida así como la concientización para las practicas preventivas en la realización de la citología exfoliativa e incluso las prácticas sexuales, en este estudio no hubo asociación entre la escolaridad baja y las lesiones premalignas a cancer cervical, ya que hubo una razón de momios menor a 1 y con intervalos de confianza menores a uno y que rebasaban la unidad como se demuestra en el cuadro 2 de este estudio de investigación.

En cuanto a la Paridad asociada a las lesiones premalignas a cancer cervical en diferentes estudios de investigación se ha demostrado la fuerte asociación entre estas variables, como lo demuestra Talavera en el 2006, que hace referencia de que las mujeres que tienen mas de 2 parto vaginales tienen un riesgo del 80% mayor que aquellas mujeres que son nulíparas, Bosh demostró que aquellas mujeres que antes de los 20 años tienen mas de 2 partos vaginales tienen una doble riesgo de padecer la enfermedad que aquellas que no han tenido antes de los 22 años, en este estudio no se observo una asociación entre ambas variables, ya que se obtuvo una razón de momios menor a la unidad, y con intervalos de confianza no significativos estadísticamente.

En relación al número de parejas sexuales asociado a la presencia de lesiones premalignas a cancer cervical, es una de las variables con mayor asociación para la presencia de la enfermedad, Talavera en el 2006 asocia que es hasta 6 veces más el riesgo de padecer estas lesiones en aquellas mujeres que tienen más de 2 parejas sexuales que aquellas que únicamente tienen una pareja sexual, en este estudio de investigación se demostró una fuerte asociación entre estas variables de estudio, ya que se obtuvo una razón de momios de más de 5 veces el riesgo de presentar lesiones premalignas a cancer cervical en aquellas mujeres que tienen más de una pareja sexual que aquellas que no lo tienen, con intervalos de confianza estadísticamente significativos.

Los antecedentes de infección por virus del papiloma humano, como factor primordial para la presencia de las lesiones, se ha demostrado en estudios de revisión que tiene hasta 3 veces más el riesgo de padecer la enfermedad en aquellas mujeres que han tenido antecedentes de infección por virus del papiloma humano que aquellas que no han tenido estos antecedentes, en este estudio se obtuvo un resultado que demuestra que aquellas mujeres que no han tenido antecedentes de infección por virus del papiloma humano, tienen un factor protector hacia las lesiones, ya que la razón de momios para esta variable fue de 0.9 con intervalos de confianza menor a la unidad y con una p estadísticamente significativa.

Referente a la periodicidad de la citología exfoliativa y su asociación con lesiones premalignas a cancer cervical, se ha recomendado según la Norma Oficial Mexicana 014 para la prevención diagnóstico tratamiento y control del cancer cervicouterino que la periodicidad de la citología exfoliativa debe ser cada 5 años una vez que salen 2 resultados negativos a lesiones, en forma anual y consecutiva, en este estudio fue de 3 años y los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos, ya que se obtuvo una razón de momios de 8 veces más de presentar lesiones premalignas aquellas mujeres que tardan más de 3

años en hacerse su citología exfoliativa que aquellas que su periodicidad de la citología es menor a 3 años.

La asociación del inicio de vida sexual activa antes de los 18 años de edad con la presencia de lesiones premalignas Talavera en el 2006 describió que aumenta el riesgo mas del doble en aquellas mujeres que inician su vida sexual antes de los 18 años que aquellas que la inician después, en este estudio se demostró que existe un riesgo de casi 2 veces mas de presentar las lesiones premalignas cuando se inicia la vida sexual antes de los 18 años que aquellas que no lo hacen, con intervalos de confianza estadísticamente significativa.

Referente a la última toma de citología asociada a la presencia de lesiones premalignas, no se encontró referencia bibliográfica en relación a estas variables, pero los resultados obtenidos en este estudio de investigación se demostró que el haberse realizado la citología exfoliativa con menos de 3 años a la fecha del estudio como un factor protector para la presencia de lesiones premalignas comparado con aquellas mujeres que tenían mas de 3 años de haberse realizado la citología exfoliativa al momento del estudio. ya que se obtuvo una razón de momios de 0.16 con intervalos de confianza menor a la unidad.

El tabaquismo asociado a las lesiones premalignas a cancer cervical, en la literatura se refieren controversias en cuanto a su asociación de estas variables, ya que en algunos casos no se ha encontrado relación alguna y en otras referencia esta fuertemente asociado como lo marca Sarduy, en el presente estudio de investigación en cuanto al hecho de fumar o no, no tuvo asociación entre las variables, al sumar la cantidad de cigarrillos para observar su asociación tampoco se encontró significancia estadística, obteniéndose una razón de momios de 2.02, aunque los intervalos de confianza no representaron estadísticamente significativos, referente a esta variable es importante señalar que en el presente estudio por las características de la población ( rural) no es un hecho que represente significancia estadística, ya que la mayoría de las mujeres no son

fumadoras que consumas más de 3 cigarrillos por día, lo que la bibliografía ha demostrado que si implica una asociación importante no solo el hecho de que una mujer fume, sino que además la cantidad de cigarrillos que fuma.

## VI. CONCLUSIONES

En este estudio el promedio de edad de la presentación de las lesiones premalignas a cancer cervical fue de 44.2 años de edad.

Los factores de riesgo asociados a dichas lesiones estadísticamente significativos fueron:

1. Esposo migrante por más de 6 meses: (O.R. 2.79)
2. Número de parejas sexuales (mas de 2 parejas sexuales): (O.R. 6.42)
3. Antecedentes de no infección por virus del papiloma humano: (O.R. 0.9 factor protector).
4. Periodicidad de la citología exfoliativa (más de 3 años): (O.R. 9.35).
5. Inicio de vida sexual activa (antes de los 18 años): (O.R. 2.99)
6. Última toma de citología exfoliativa (menos de 3 años): (O.R. 0.16 factor protector).

Aunque como se hace notar, se ha acumulado un conocimiento amplio sobre los factores de riesgo para lesiones premalignas a cancer cervical, la mayor parte de los estudios sobre esta problemática se han desarrollado en condiciones nada parecidas a las nuestras en cuanto a situación geográfica y ambiental ya que la sierra gorda del Estado de Querétaro tiene características peculiares. la neoplasia de cervical continúa teniendo una alta morbilidad y letalidad. Incluso dentro de

nuestro país y estado pudieran observarse diferencias en la forma de expresarse dichos factores en las diferentes regiones y ambientes.

Por otra parte, la expresión de los factores de riesgo puede variar en el tiempo y de acuerdo al desempeño de los medios diagnósticos.

Por tanto, este problema práctico da lugar a afirmar que, en las condiciones de nuestro medio, aún no se conoce con toda certeza ni exactitud la relación independiente de distintos factores de riesgo con la probabilidad de aparición del lesiones premaligna a cancer cervical, en un período de tiempo reciente.

## PROPUESTA:

Considero importante iniciar estudios de investigación sobre los efectos que tiene la migración hacia los estados unidos, en varios procesos de la salud-enfermedad, ya que dentro de los estudios y bibliografía revisados no hay datos sobre la población migrante.

Así mismo se propondrá que este estudio se difunda en el estado al interior de la institución que espero ayudara a la toma de decisiones en cuanto a las medidas preventivas de las lesiones cervicales en las mujeres de la región serrana, por las características propias de la zona.

## VII. BIBLIOGRAFIA

- Aguirre R. 2009. Factores relacionados con el cáncer cervicouterino en el estado de Nayarit, México, *Ginecología y Obstetricia de México* 7 (77).
- American Cancer Society Cervical Cancer. 2009. What Are the Key Statistics About Cervical Cancer?
- Armstrong C. 2007. ACIP Releases Recommendations on Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Am Fam Physician.*; 75(9);1391-1380.
- Baumann D. 2007. Gastrin-Releasing Peptide Receptor Expression in Cervical Cancer. *Oncology* ;73:340-345.
- Bosch X. 2003. Cáncer cervical: avances en la prevención y conocimiento de su etiología, *Salud Pública de México / vol. 45 suplemento 8 de 2004.*
- Calvagna M. 2008. Factores de riesgo para canecer cervical, American Cancer Society,: 1-3
- Carrero Y. 2006. Angiogénesis en Cáncer Cervical, *Revista Científica Estudiantil*, 4(2):88-104.
- Carrillo A. 2004. Utilidad en la combinación de oligonucleótidos universales para la detección del virus del papiloma humano en cáncer cervicouterino y lesiones premalignas, *Salud Pública de México / vol.46, no.1.*
- Castellanos R. 2004. Cáncer cervicouterino y el VPH. Opciones de detección, *Revista de la Facultad de Medicina Vol. 46. Num 2.*

- Castle P. 2007. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. Am J Obstet Gynecol. 197(4):356.e1-6.
- Cervantes, J. 2004. Aspectos inmunológicos de la infección por papilomavirus humano. rol del complejo mayor de histocompatibilidad. *Rev Med Hered*, 2 (14):94-98.
- Cordero M. 2006. Factores de Riesgo para el Cáncer de Cuello Uterino. Trabajo para optar por el título de master en atención integral a la mujer.
- Cortés H. 2004. Papilomavirus y Cáncer del Cervix, *Rev Colomb de Obstetr y Ginecol*, (Vol 54) No 2.
- Delgadillo B. 2004. Cáncer cervico-uterino en el departamento de León durante el período 2001 – 2004, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
- Diaz M. 2008. Human Papilloma Virus - Prevention and Treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 35(2);199-217.
- Franceschi S. 2004, Prospects for primary prevention of cervical cancer in developing countries, *Salud Pública de México / vol.45, suplemento 3*.
- Franco E. 2004. Prospects for controlling cervical cancer at the turn of the century, *Salud Pública de México / vol.45, suplemento 3*.
- Giuliano A. 2004. Cervical carcinogenesis: The role of co-factors and generation of reactive oxygen species *Salud Pública de México / vol.45, suplemento 3 de 2004*.
- Hong B. 2009. Prevalence of Single and Multiple Human Papillomavirus, Types in Cervical Cancer and Precursor Lesions in Hubei, China. *Oncology*, 76:157-161.

- Huamani C. 2008. Conocimientos y actitudes sobre la toma de Papanicolaou, en mujeres de Lima Perú, *Rev Peru. Med. Exp. Salud Pública*,; 1 (25) 44-50.
- John V. 2007. Rapid Manifestation of CNS Metastatic Disease in a Cervical Carcinoma Patient: A Case Report. *Oncology* 73: 273-276.
- Pérez-Regadera J. 2009. Alfonso Sánchez-Muñoz, Javier De-la-Cruz Negative Prognostic Impact of the Coexpression of Epidermal Growth Factor Receptor and c-erbB-2 in Locally Advanced Cervical Cancer. *Oncology* 76:133-141
- Kasamatsu E. 2006. Cáncer de Cuello uterino y Virus de Papiloma Humano en Paraguay. Perspectivas para la prevención primaria. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, Vol 4 No. 2. 58-63.
- Khan MJ, et al. 2005, Riesgo elevado a 10 años de pre-cáncer y cáncer de cuello uterino en mujeres afectadas por los tipos del VP H-16 ó -18 y posible utilidad de la prueba tipo-específica del VPH en la práctica clínica. *J Natl Cancer Inst* 97(14):1072-1079.
- Miglietta L. 2006. A Phase II Trial with Cisplatin-Paclitaxel Cytotoxic Treatment and Concurrent External and Endocavitary Radiation Therapy in Locally Advanced or Recurrent Cervical Cancer. *Oncology* 70:19-24.
- Lauri E. 2007. Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 56(RR02);1-24
- Lewis M. 2004, Análisis de la situación del Cancer Cervicouterino en América Latina y el Caribe, Organización Panamericana de la Salud.
- López A. 2004. Cáncer Cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina, Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer. UNAM - INCAN.

- Martínez O. 2006. Manual de Normas y procedimiento para la prevención y control del cáncer del cuello uterino, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.
- Martínez V, et al. 2006. Neoplasia cervical en la mujer climatérica, Rev Cubana Obstet Ginecol v.32 n.1 Ciudad de la Habana.
- Mikio T. 2005. Anti-Progressive Effect of Neutral Endopeptidase 24.11 (NEP/CD10) on Cervical Carcinoma in vitro and in vivo. *Oncology* 69:52-62.
- Mongkol B. 2007. A Pilot Phase II Study of Capecitabine plus Cisplatin in the Treatment of Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix. *Oncology* 72:33-38
- Montserrat J. 2006. Protocolo Cáncer de Cervix, Cribado, Diagnóstico y Tratamiento, Servicio Andaluz de salud, consejería de Salud enero 2006.
- Moya C, et al. 2007 Armas contra el cáncer, Revista del programa de divulgación científica de Andalucía de la consejería de innovación, ciencia y prensa, Número 40.
- Muñoz C. 2006. Epidemiología del Virus del Papiloma Humano, Ads by Google, Article Views: 30.
- Ortiz R. 2004. Uribe C., Factores de Riesgo para Cáncer de Cuello Uterino. Rev Col. Obst. y Ginecol. 2 (55): 146-165.
- Palacio L.S. 2009. Diferencias regionales en la mortalidad por Cáncer de mama y cervix, en México entre 1979 y 2006. *Sal Pub Mex*; 2 (51): 208-219.

- Restrepo HE. 2004. Cancer epidemiology and control in women in Latin America and the Caribbean. En: Pan American Health Organization. Women in health and development. Washington, DC: PAHO, Publicación Científica, núm. 541.
- Rocha L. 2004. Infec de Transm Sex, Faculta de medicina, Depto de Microbiología y parasitología, UNAM.
- Rodríguez A. 2004. Echavarría A., Factores de riesgo del cáncer de cerviz en el municipio Cerro. Rev Cubana Hig Epidemiol.; 1 (37).
- Rojas R. 2006. Panorama de Cáncer Cervicouterino en México, Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Guanajuato, CONCYTEG 18.
- Salas I. Villalobos E. 2006, Prevalencia de displasia y cáncer cervicouterino y factores asociados en el Hospital Central de Chihuahua, México, CIMEL 2006 Vol. 11 No. 1.
- Sarduy M. 2008. Neoplasia intraepitelial cervical. Preámbulo del Cáncer Cervicouterino. Rev Cubana Obstet. Ginecol.; 2 (34).
- Serman F. 2004. Cáncer Cervicouterino: Epidemiología, historia Natural y rol del Virus del Papiloma Humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. 67 (4): 318-323.
- Tirado L. 2005. Factores de Riesgo de Cáncer Cervicouterino Invasor en mujeres Mexicanas. Sal Pub Mex 5 (47): 342-350.
- Trejo U., 2005. Diferencias sociales de la detección oportuna de Cáncer cervicouterino, en las mujeres trabajadoras de una universidad de la ciudad de México. Rev Esp Salud Pública. 3 (79).

U.S. 2005 Department of health and human services. National Institutes of Health. .  
Cáncer Cervical, NIH Publication No. 05-5735.

Valderrama M. 2007. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus de papiloma humano en 2 poblaciones de estudiantes de Lima. Rev Peru. Med. Exp. Salud Pública, 3 (24), 234-239.

Villa LL, et al. 2005. Vacuna profiláctica cuadrivalente de partículas L1 similares al VP H (tipos 6, 11, 16 y 18) en mujeres jóvenes: un ensayo de eficacia fase II multicéntrico aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo Lancet Oncol 2005;6(5):271-278.

Walboomers JM, et al. 2008. Human papillomavirus. Alliance for Cervical Cancer Prevention Members. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino: Indicios hasta la fecha.

Zivile Gudleviciene. 2009. Prevalence of Human Papillomavirus and Other Risk Factors in Lithuanian Patients with Head and Neck Cancer. *Oncology* 76:205-208.

## VIII. APENDICE



SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE QUERETARO  
JURISDICCION SANITARIA # IV  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO

### FICHA DE IDENTIFICACION:

**Nombre:**

**Domicilio:**

**Folio No.**

1: CASO ( )

No. Expediente:

2: CONTROL ( )

### 2. Lesión que tiene la paciente?

0= Ninguna    1. Displasia Leve                      2. Displasia Moderada                      3. Displasia Severa.

### 3. Su esposo ha ido a los Estados Unidos?

1. Si    2. No

Cuando la respuesta es si conteste la siguiente pregunta y si es no pase a la pregunta 4.

### 4. Cuanto tiempo se esta en los Estados Unidos?

1. Menos de 6 meses                      2. Mas de 6 meses                      3. No aplica

### 5. Actualmente su esposo esta en los Estados Unidos?

1. Si    2. No

### 6. Cuantos años tiene?

1. 25 a 34                      2. 35 a 44                      3. 45 a 54                      4. 55 a 64

### 7. En que trabaja esposo?

0. No trabaja    1. Migrante                      2. Campesino    3. Empleado    4. Otro

### 8. Hasta que año estudio?

0 Sin estudio                      1 Primaria                      2 Secundaria                      3 Bachillerato                      4 Licenciatura

### 9. A que edad comenzo a tener relaciones sexuales?

0 antes de los 18 años                      1 Despues de los 18 años

### 10. Cuantas parejas sexuales ha tenido en su vida?

0= 0 parejas    1. 1 pareja                      2. 2 parejas                      3.- 3 parejas                      4.- Mas de 3 parejas

**11. Cuantos hijos ha tenido por parto vaginal?**

0 0 hijos                      1. 1 Hijo      2.- 2 Hijo      3.-3 Hijos      4.- 4 Hijos      Hijos

**12.- Cuando le han realizado el papanicolaou le han mencionado que su resultado presento infección por virus del papiloma humano.**

0 No  
1= Si

**13. Cada que se realiza el papanicolaou?**

0 En menos de 1 año    1 Entre 1 y 2 años    2 En mas de 3 años.

**13. Cuando fue la última vez que se realizo el papanicolaou?**

0 = Menos de 1 año    1 = De 1 a 3 años    2 = Mas de 3 años    3= Nunca

**14. Ha fumado usted en algun momento de su vida.?**

0=Si                                      1= No

**15. Fuma actualmente?**

1. si                                      2. No

Si la respuesta es si.

**16. Cuantos cigarros fuma al día?**

1. 1 a 2 cigarrillos                      2. Mas de 3 cigarrillos