

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERIA, NUTRICION Y
TECNOLOGIA MÉDICA
UNIDAD DE POSTGRADO**



**TITULO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DE
LESIONES PRECANCERIGENAS CERVICO UTERINAS PRESENTES EN
MUJERES DE LA CIUDAD DE EL ALTO – BOLIVIA.**

POSTULANTE: Dra. JOVICA DEYNI TORREZ BOTELLO

**TUTORA: Dra. MARIA LORINCIKOVA A.
ASESOR: Dr. MILTON SORIA HUMEREZ.**

**TESIS DE GRADO PRESENTADA PARA OPTAR AL TITULO DE
MAGISTER SCIENTIARUM EN SALUD PÚBLICA
MENCION EPIDEMIOLOGIA**

La Paz- Bolivia

2016

Dedicado a:

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poquito de todo lo inmenso que me han otorgado. Con todo mi cariño esta tesis se las dedico a ustedes:

Papi Hugo

Mami Dilma

Mi esposo Eyner

y en especial a mis hijos Orito y Jair.

SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

SNIS	Sistema Nacional de Información en Salud.
VPH	Virus papiloma humano
OMS/OPS	Organización mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud.
PAP	Prueba de Papanicolaou o citología cervical.
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de Confianza.
CACU	Cáncer Cérvico uterino
SUMI	Seguro Universal Materno Infantil.
ENDSA	Encuesta Nacional de Salud.
ITS	Infecciones de transmisión sexual.
HSV-2	Virus herpes simplex
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
CDC	Center of Disease Control
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical.
DIU	Dispositivo intrauterino.
ADN	Ácido desoxiribonucleico
NABs	Anticuerpos neutralizantes.
L1 PLV- VPH	Partículas similares del gen L1 del virus papiloma humano.
RR	Riesgo relativo.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
SERES	Servicio regional de Salud.
IVAA	Inspección visual con ácido acético.
IVL	Inspección visual con lugol.
GLOBOCAN	Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide.
SNIS	Sistema Nacional de Información en Salud.

INDICE

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	7
II. INTRODUCCIÓN.....	10
III. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	12
IV. MARCO TEORICO.....	15
A. Incidencia y mortalidad del cáncer cérvico uterino.....	16
B. Virus Papiloma humano (VPH).....	18
C. Factores de Riesgo.....	22
1. Inicio de relaciones sexuales.....	22
2. Edad.....	24
3. Factores económicos.....	25
4. Multiparidad.....	25
5. Tabaquismo.....	26
6. Infecciones de transmisión sexual.....	27
7. Dieta y Nutrición.....	28
D. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER CÉRVICAL.....	29
E. DIAGNOSTICO.....	32
F. VACUNA.....	34
Inmunogenicidad.....	35
Protección cruzada.....	36
Esquema de vacunación.....	36
Seguridad.....	37
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	39
VII. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	40
VIII. HIPÓTESIS.....	44
A. Hipótesis Nula:.....	44
B. Hipótesis Alterna:.....	44
IX. OBJETIVOS.....	45
A. Objetivo general.....	45

B. Objetivos específicos.....	45
X. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	46
A. CONTEXTO O LUGAR DE INTERVENCIÓN.....	46
B. MEDICIONES.....	47
1. Unidades de Observación.....	47
2. Marco Muestral.....	48
3. Criterios de elegibilidad.....	49
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	54
XI. RESULTADOS.....	55
A. INICIO DE RELACIONES SEXUALES.....	56
B. MULTIPARIDAD.....	60
C. NIVEL DE EDUCACIÓN.....	63
D. TABAQUISMO.....	66
E. NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES DURANTE TODA LA VIDA.....	67
F. USO DE METODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.....	70
G. AUSENCIA DE REALIZACIÓN DE CITOLOGIA CERVICAL PREVIOS.....	71
XII. DISCUSIÓN.....	75
XIII. CONCLUSIONES.....	81
XIV. RECOMENDACIONES.....	83
XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	85

INDICE DE GRAFICOS Y TABLAS.

Tabla 1.	Incidencia y mortalidad de cáncer cérvico uterino y cobertura de PAP en América.
Tabla 2.	Clasificación de los tipos de VPH de acuerdo al riesgo.
Tabla 3.	Distribución de los casos y controles por grupos de edad.
Tabla 4.	Distribución por grupos de edad del inicio de la primera relación sexual en ambos grupos.
Tabla 5.	Determinación del OR y χ^2 entre el inicio de relaciones sexuales por grupos de edad y el resultado de PAP.
Tabla 6.	Distribución y porcentaje de la multiparidad en ambos grupos.
Tabla 7.	Determinación del χ^2 y OR entre la multiparidad y el resultado de PAP.
Tabla 8.	Distribución y porcentaje del nivel de educación en ambos grupos.
Tabla 9.	Determinación del χ^2 y OR entre el nivel de educación y el resultado de PAP.
Tabla 10.	Distribución y porcentaje del tabaquismo en ambos grupos.
Tabla 11.	Distribución y porcentaje del número de parejas en ambos grupos.
Tabla 12.	Determinación del χ^2 y OR entre el nivel de educación y el resultado de PAP.
Tabla 13.	Distribución y porcentaje del uso de métodos anticonceptivos hormonales (MACH) en ambos grupos.
Tabla 14.	Distribución y porcentaje de la ausencia de PAP previos en ambos grupos.
Tabla 15.	Determinación del χ^2 y OR entre la realización de PAP previos y el resultado de PAP.
Tabla 16.	Comparación de los OR de varios estudios con el presente.
Figura 1.	Historia natural del cáncer cervical.
Figura 2.	Comportamiento del OR y la edad de inicio de relaciones sexuales.
Figura 3.	Comportamiento del Odds Ratio y la multiparidad.
Figura 4.	Comportamiento del Odds Ratio y el nivel de educación.
Figura 5.	Comportamiento del Odds Ratio y el número de parejas sexuales.
Figura 6.	Comportamiento del Odds Ratio y el número de PAP realizados.
Figura 7.	Comportamiento del Odds ratio en todos los factores de riesgo estudiados.

I. RESUMEN EJECUTIVO.

El cáncer cervical es el tercer cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial, siendo un gran problema de salud pública en especial en países en vías de desarrollo ya que no solo afecta la calidad de vida de las mujeres sino también a su entorno social provocando orfandad y deserción familiar. Se estima que el cáncer cervical tiene una incidencia aproximada de 600.000 casos nuevos y una mortalidad de aproximadamente 270.000 muertes cada año a nivel mundial¹. Bolivia tiene una de las tasas de incidencia y mortalidad más altas en América Latina 36,4 nuevos casos de cáncer cérvico uterino y 16,7 muertes por esta causa de cada 100.000 mujeres, o sea, 638 mujeres mueren por esta causa al año.² Datos muy alarmantes para el Sistema de Salud, sumado a la baja cobertura de tamizaje por la prueba de Papanicolaou 13,6% en mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años de edad).³

La infección persistente del virus del papiloma humano es necesaria pero no suficiente para causar cáncer cérvico uterino, otros co-factores son necesarios para la progresión de la infección por VPH hacia cáncer cérvico uterino,⁴ incluyendo el inicio de relaciones sexuales a edad temprana (antes de los 18 años), la multiparidad (con 3 o más embarazos a término), el tabaquismo, bajo nivel de educación, múltiples parejas sexuales, el uso de anticonceptivos hormonales y la ausencia de la realización de Papanicolaou tiene alta probabilidad de desarrollar cáncer cervical. Por lo que nuestro objetivo es determinar cuáles de los co-factores de riesgo están asociados a la presencia de lesiones pre-cancerígenas en las mujeres de la Ciudad de El Alto.

Fueron analizados los siete co-factores¹ determinados por la OMS/OPS. Se realizó un estudio de casos y controles a las mujeres que asistieron a los establecimientos de 2º nivel de las 5 redes de Salud de la Ciudad de El Alto, se

¹ Co-Factores: Inicio de relaciones sexuales a edad temprana (antes de los 15 años: Multiparidad (más de 3 hijos); Múltiples parejas sexuales: Tabaquismo: Uso de hormonas anticonceptivas (más de 10 años): Bajo nivel de educación y falta de realización de Papanicolaou previos.

les invito a participar del estudio a aquellas mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión. Un total 252 mujeres de 30 o más años de edad participaron del estudio, donde 63 mujeres fueron tomadas como casos y 189 fueron tomadas como controles con una relación caso – control de 1:3.

Los resultados muestran que el promedio de edad en los casos es de 38,8 años y en los controles de 39,6 años de edad. Existen co-factores de riesgo estadísticamente significativos encontrando que en las mujeres de la ciudad de El Alto tiene como factor de riesgo el bajo nivel de educación con un OR de 4,753 (Intervalo de confianza de 1,040 – 20,739) además que aproximadamente solo el 10% de las mujeres acceden a estudios universitarios, seguido de la ausencia en la realización de citología cervical es un con un OR de 4,71 (intervalo de confianza de 1.684 – 9,844) en contraste con el hecho de que realizarse cuatro o más PAPS es un factor de protección OR 0.188 (0,102 – 0,346) y la multiparidad (con cuatro hijos) como factor de riesgo con un OR de 1,837 (IC de 1,032 – 3,269) y este se incrementa con el mayor número de hijos (cinco o más) OR 2,285 con un IC de 1,224 – 4,265.

Se determinó que más de la mitad (60%) de las mujeres iniciaron su primera relación sexual antes de los 18 años de edad, en nuestro estudio es un factor de riesgo no significativo estadísticamente (1,429 con un IC de 0,361 – 5,656). En relación al tabaquismo no se encontró como factor de riesgo dada a que solo el 16% de la población estudiada presenta este hábito. Otro factor de riesgo estudiado es el número de parejas encontrando que más de la mitad de la población de estudio es monogamia por lo que no es un factor de riesgo (OR 0.607 con un IC de 0,485 – 1,527) al contrario del grupo de mujeres con tres o más parejas (OR 1,599 con un IC de 0,599 – 3,802). El uso de métodos anticonceptivos hormonales no es un factor de riesgo ya que solo el 23% de la población usa este método anticonceptivo por lo que no es un factor de riesgo (OR 0,476 con un IC de 0,219 – 1,036).

Como conclusión tenemos que de los siete factores de riesgo, el bajo nivel de educación, la ausencia en la realización de citología cervical y la multiparidad son co-factores de riesgo estadísticamente significativo para presentar lesiones pre-cancerígenas en las mujeres mayores de 30 años de la Ciudad de El Alto.

II. INTRODUCCIÓN.

El cáncer es la primera causa de muerte en países desarrollados y la segunda causa de muerte en países en vías de desarrollo, 12,7 millones de casos nuevos de cáncer y 7,6 millones de muertes por cáncer se producen a nivel mundial.⁵

El cáncer cérvico uterino (CACU) continua siendo un problema de salud pública, ocupando el tercer lugar entre los cánceres más común en mujeres en el mundo después del cáncer de mama (representando el 23% del total de los casos nuevos de cáncer y el 14% del total de mortalidad por cáncer) y el cáncer colorectal.⁶ En el año 2008 el cáncer cérvico uterino ocupaba el segundo lugar. Se estima que cada año habrá aproximadamente 592.409 nuevos casos y 274.883 muertes por esta causa a nivel mundial, ya que la tasa de incidencia es de 14 nuevos casos por 100.000 mujeres en edad reproductiva y tasa cruda de mortalidad es de 6,8 por 100.000 mujeres por año.^{6, 7, 8}

En América Latina y el Caribe según GLOBOCAN 2012 se ha reportado una tasa de incidencia de 24,6 nuevos casos de cáncer de cuello uterino por 100.000 mujeres en edad reproductiva, una tasa cruda de mortalidad de 11,2 muertes por esta causa por 100.000 mujeres por año.

El Registro Nacional de Cáncer del Ministerio de Salud de Bolivia estima la incidencia en 80,6 nuevos casos de cáncer de cuello uterino por 100.000 mujeres en edad reproductiva en el 2014 (Comunicación personal)². Lo que ubica a Bolivia como el país con la tasa de incidencia más alta en la región.⁵

El virus papiloma humano (VPH) es el agente etiológico del cáncer cérvico uterino. Existen subtipos de VPH oncógenos y no oncógenos, encontrándose

² Comunicación personal con el Dr. Milton Soria, Jefe de Unidad de patología Instituto Nacional de Laboratorios en Salud, Ministerio de Salud - Bolivia

asociación entre la infección persistente de VPH oncógenos (subtipos 16 y 18 principalmente) y la existencia de co-factores como la pobreza, uso de anticonceptivos orales, paridad, tabaco, infecciones del tracto genital, la supresión del sistema inmune entre otros, que llevan a la aparición del cáncer cérvico uterino.

Por todo lo anterior, el estudio pretende determinar la presencia de los factores de riesgo predeterminados por la OMS que estén asociados a la persistencia de lesión pre-cancerígena de cuello uterino presentes en mujeres que asisten a los establecimientos de salud de segundo nivel de las cinco redes de salud del Municipio de El Alto.

III. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.

El cáncer cérvico uterino (CACU) es un problema de salud pública a nivel mundial, este problema afecta al 85% de mujeres en edad reproductiva de países en vías de desarrollo^{9, 10} como es Bolivia, donde el acceso a servicios de salud e información necesarios para la prevención de esta patología es insuficiente. A diferencia de otros tipos de cáncer, el cáncer de cuello uterino puede prevenirse mediante la oferta de servicios de tamizaje accesibles con el fin de identificar y tratar las lesiones pre-cancerígenas oportunamente, siendo esta una estrategia de prevención con alto impacto social y también es costo-eficiente.

Actualmente, el Sistema Nacional de salud está realizando gestiones para ofertar este servicio e incluso se está gestionando la vacuna contra el VPH para las adolescentes entre 15 y 18 años que no tuvieron la relación sexual. Cuenta con un plan nacional de prevención, control y seguimiento de Cáncer de cuello uterino (2012 – 2020), a través de disposiciones legales Ley N° 3250, del 6 de diciembre de 2005: Ampliación del seguro universal materno Infantil (SUMI) y su reglamentación que determinan la obligatoriedad en los servicios de salud, para que a todas las mujeres desde que tuvieron su primera relación sexual hasta los 60 años se les realice el examen de Papanicolaou, y si detectan lesiones precancerosas se les practique otros exámenes y tratamientos, incluyendo la cirugía en forma gratuita. La resolución Ministerial N° 268 del 11 de abril de 2011 del Ministerio de Trabajo, que señala la obligatoriedad de las empresas e instituciones públicas y privadas para otorgar un día hábil al año a todas las mujeres dependientes con funciones permanentes o temporales para someterse a un examen médico de Papanicolaou o mamografía.

En Bolivia, el cáncer cérvico uterino es la primera causa de muerte de las mujeres adultas y según el Registro de Cáncer del Ministerio de Salud de Bolivia, la incidencia de cáncer de cuello uterino ocupa a nivel mundial el segundo lugar después de Haití, ⁶ donde 3 mujeres mueren al día por esta

patología ocasionando la desintegración de familias y comunidades. El cáncer en sus múltiples expresiones tiene un gran impacto social ya que no afecta solamente a la mujer, sino alcanza al entorno familiar, causando el deterioro en su calidad de vida, orfandad con sus irreversibles consecuencias, desintegración del núcleo familiar y consecuentemente la baja continua de su productividad en todas las áreas de vida.

El Sistema Nacional de Información en Salud en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas – CIE – 10, reporta que de todos los tipos de cáncer el más frecuente es el cáncer cérvico uterino, ya que constituye el 38% del total de las neoplasias a nivel nacional (Registro de Cáncer – PNENT - MS 2011). Luego están las neoplasias de los órganos digestivos (5/100.000) y los órganos genitales masculinos. Los tres grupos antes mencionados constituyeron el 66% de la patología maligna.

En el contexto nacional en el comportamiento por departamentos, se observa que La Paz, Santa Cruz (39%), Cochabamba y Chuquisaca (40%) tienen las tasas de incidencia más altas, comparadas con el resto de los departamentos Potosí (21%), Oruro (28%) y Beni (29%).¹¹

En el año 2003, el Sistema Nacional de Información en Salud SNIS reportó 190.539 resultados de citologías de la población femenina, este valor se incrementó en el año 2010 a 344.893 citologías de las cuales solo se informó el resultado en un 55%, mientras que las restantes 45% de las muestras pudieron no haber llegado al laboratorio de citología por extravío, no haber sido procesadas en los laboratorios por extravío o bien los resultados no fueron informados al sistema.^{2,3} En realidad no se conocen con precisión las razones de esta diferencia dentro del sistema nacional de salud.

Los departamentos con mayores problemas de comunicación de resultados y de registro son Oruro con el 53%, La Paz con el 49% y Cochabamba con solo

el 16% de la población informada. En el año 2007 se realizó 87.088 citologías en el Departamento de La Paz, cifra que solo aumento un 2,3% desde el año 2006, cantidad desalentadora en comparación con el aumento Nacional de 24,7% (Santa Cruz 90,7%, Cochabamba 19,9% y Oruro 15,3%).²

El virus papiloma humano (VPH) es el agente etiológico del cáncer cervical y también está implicado en otros tipos de cánceres de origen anogenital y orofaríngeo.^{12, 13} Existe un rol importante de los subtipos de VPH en la patogénesis de este cáncer, encontrándose asociación entre VPH oncógenos, los subtipos 16 y 18 se encuentra en el 70% de todos los casos de cáncer cervical, entre 41% y 67% en lesión de alto grado y de 16% a 32% en lesiones de bajo grado. Existen otros subtipos implicados en la patogénesis del cáncer estos son los subtipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 representando el 20% de los casos de cáncer de cuello uterino.¹⁴

Para que se desarrolle el cáncer cérvico uterino, además de la presencia del virus requiere la presencia de co-factores de riesgo como ser el uso de anticonceptivos orales, paridad, tabaquismo, infecciones del tracto genital entre los que se incluyen al virus de inmunodeficiencia -1, *Chlamydia trachomatis*, virus herpes simple tipo 2, la supresión del sistema inmune y la ausencia en la realización de tamizajes previos entre otros para la persistencia de lesión intraepitelial cervical y posterior cáncer cérvico uterino.

IV. MARCO TEORICO.

El cáncer cérvico uterino tiene importancia médica, socioeconómica y humana; es el más curable, más fácilmente diagnosticable y hasta el más prevenible de todos los cánceres.^{15,16}

En los países desarrollados que tienen programas de prevención, detección y tratamiento tempranos han reducido sustancialmente la morbi-mortalidad por cáncer cérvico uterino. Por los resultados se puede inferir que también en los países en vías de desarrollo utilizando el tamizaje mediante citología cervical o Papanicolaou (PAP) es factible disminuir la incidencia de esta patología, ya que la especificidad del PAP es de 99,8% y la sensibilidad del 80 a 87%. La prueba de Papanicolaou (llamada así en honor de Georgios Papanicolaou, médico griego que fue pionero en citología y detección temprana de cáncer), también llamada citología exfoliativa o citología vaginal, se realiza para diagnosticar el cáncer cérvico uterino. El objetivo de esta prueba consiste en encontrar células anormales del cuello uterino que son precursoras del cáncer, antes de que empiecen a causar síntomas y permitiendo que los tratamientos sean eficaces y oportunos.

Se tiene más conocimientos de la historia natural del cáncer cérvico uterino que de cualquier otra neoplasia;¹⁷ es el más frecuente problema de salud pública,^{18,17,19,20} tanto que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha identificado al cáncer del cuello uterino como prioritario en América Latina y el Caribe desde la década de los 60.²¹ Se estima en más de 30,000 muertes de mujeres por año por esta patología en América Latina y el Caribe,²¹ y en la mujer boliviana es la primera causa de muerte.²²

En los países desarrollados en promedio la mortalidad por cáncer de cuello uterino ha disminuido en cerca del 80% debido fundamentalmente a la realización de tamizaje oportuno mediante la citología exfoliativa del epitelio de cuello uterino (PAP).^{23, 24,25}

A. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO.

A nivel mundial el cáncer cérvico uterino la cuarta causa de muerte en la mujer en todo el mundo. Las tasas de mortalidad son más altas en América Latina y el Caribe que en Norteamérica, evidenciando enormes desigualdades en el campo de la salud.^{26,27, 28, 29} En el 2012, más de 528.000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cérvico uterino y casi 266.000 fallecieron por esta enfermedad en el mundo.⁶ Si se mantienen las tendencias actuales, el número de muertes en las Américas aumentará en un 45% en el 2030 de acuerdo a las proyecciones realizadas por GLOBOCAN 2012. Bolivia por tener las tasas de incidencia más altas ocupa el primer lugar. Tabla1.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad de cáncer cérvico uterino y cobertura de PAP en América.

POBLACION	INCIDENCIA&	TME	COBERTURA
ARGENTINA	23,6	7,4 √	60,5%Σ
BOLIVIA	80,6	21 (2011)¥	12% (2011)*
BRAZIL	18,4	6,08 (2010)§	79,3 (2008)\$
CHILE	16,4	6.38 (2009)æ	60% (2011)\$
COLOMBIA	19,3	10 √	79% (2010)\$
ECUADOR	28,2	13,3 √	64.4% (2004)\$
PARAGUAY	30,8	16,6 √	No disponible.
PERU	31,3	14,16 (2010)æ	51,3% (2009)£
URUGUAY	22,9	6,8 √	55,3% (2003)¢
VENEZUELA	33,4	14,4 √	25% (2009)\$
CUBA	17,1	5,64 (2010)æ	70% (2010)\$
EL SALVADOR	24,8	11,26 (2009)æ	17,8% (2009)
HONDURAS	29,4	11,26 (2009)¥	41,84% (2012)*
NICARAGUA	36,2	11,26 (2009)æ	10% (2011)*
EEUU	6.6	1,88 (2009)æ	83% (2010)μ

TME Tasa de Mortalidad Específica.

Σ mujeres de 25 a 64 años de edad se realizaron un PAP en los últimos 3 años. Perfiles del Cáncer 2013 & Ferlay J. et al, 2013.

¥ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; consultado el 20 de febrero del 2013, en <http://globocan.iarc.fr>.

§ PAHO/WHO Survey on National Capacity for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases, 2013.

æ OPS. Sistema de Información de mortalidad, 2012

* OPS. Situación de los programas para la prevención y el control del cáncer cervicouterino: evaluación rápida mediante encuesta en 12 países de América Latina. Washington D.C.: OPS, 2010.

\$ Red de Institutos Nacionales de Cáncer (RINC/UNASUR). Informe preliminar reducido sobre la situación del control del cáncer de cuello uterino en 8 países de Latinoamérica. 2012.

£ OPS. Encuesta Nacional Sobre la Capacidad de los países para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles, 2013.

¢ ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cancer, 2013. consultado el 28 de Agosto del 2013, en <http://bit.ly/16ADEYL>.

μ Cancer Screening-United States, 2010. MMWR, January 27, 2012/61(03);41-45, consultado el 28 de Agosto del 2013, en <http://1.usa.gov/14n4i81>.
√ GLONOCAN 2008

Como ya fue señalado la reducción de la morbilidad y de la mortalidad por cáncer cérvico uterino en países desarrollados se debe a la eficacia de los programas de tamizaje organizados,^{30, 31} y a los excelentes resultados de la terapia oportuna de lesiones precancerígenas del epitelio cervical. La incidencia y mortalidad por adenocarcinoma cérvico uterino se está incrementando en mujeres con edad menor de 35 años,³² produciendo metástasis linfáticas y de piel con más frecuencia.^{33, 34} La supervivencia a los 5 años de mujeres con adenocarcinoma cérvico uterino es del 59% y la supervivencia de mujeres con cáncer cérvico uterino tipo escamoso es de 68%.³⁵

B. VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

Las infecciones por virus serían responsables de un 20% de los todos los tipos de cánceres y el cáncer cérvico uterino es un ejemplo de carcinogénesis viral.³⁶ Es mundialmente reconocido el problema de las infecciones genitales por el virus VPH.

Existen aproximadamente 100 tipos de virus del papiloma humano, de los cuales, 30 ó 40 infectan regular o esporádicamente el tracto genital.³⁷

El genoma viral es pequeño, consta de una doble cadena de ADN de 8.000 pares de bases y contiene un máximo de 8 genes, 2 de los cuales son los que codifican las proteínas estructurales o *late-proteins* L1 y L2.³⁸ La partícula viral L1 se dispone en pentámeros, en cuyo centro se acopla L2. Los otros 6 genes codifican proteínas no estructurales o *early-proteins* E1, E2, E4, E5, E6 y E7.³⁹

Los virus del papiloma humano infectan a las células del epitelio basal de la piel o las mucosas, está ampliamente difundido en la naturaleza;^{40, 41, 42} infecta a los animales domésticos y silvestres⁴³ y es la enfermedad viral más comúnmente transmitida por el coito;^{44, 45, 46, 47} se transmite también durante el parto.^{48, 49, 50, 51}

Los tipos de VPH están divididos en dos grupos de acuerdo a su capacidad de causar cáncer por lo que se los denomina oncógenos (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los tipos de VPH de acuerdo al riesgo.

CLASIFICACION DE ACUERDO AL RIESGO	TIPOS DE VPH
ALTO RIESGO	16, 18 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.
PROBABLE ALTO RIESGO	26, 53, 66.
BAJO RIESGO	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, C6208
RIESGO NO DETERMNADO	34, 57, 83.

Fuente: Baseman J.G., 2005³.

La multiplicación del VPH está íntimamente ligada a la diferenciación del epitelio escamoso estratificado y es por esta razón que los virus VPH no son cultivables por los métodos tradicionales de cultivo viral. Los genotipos de VPH de alto riesgo dan lugar a cáncer cervical siendo el subtipo 16 el más prevalente a nivel mundial^{52, 53} y se asocian con otros cánceres de la mucosa anogenital y de la cabeza y cuello. Las infecciones con otros genotipos, denominados "de bajo riesgo", pueden causar lesiones benignas o de bajo grado en el tejido del cuello uterino y las verrugas genitales (condiloma acuminado) en el cuello uterino, la vagina, la vulva y el ano en mujeres y en el pene, el escroto o ano en los varones. También causan crecimientos epiteliales

³ Baseman J.G. and Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of clinical Virology. 2005. 32 S:16 – 24.

sobre las cuerdas vocales en niños y adultos (papilomatosis respiratoria juvenil o papilomatosis respiratoria recurrente) que requieren intervención quirúrgica.

El estudio realizado por Braaten and Laufer muestra que el 50% de todos los casos de cáncer cérvico uterino es producido por el subtipo 16, pero el 70% de todos los casos de este cáncer es producido por ambos subtipos el 16 y el 18.⁵⁴ El subtipo de VPH 45 causa cáncer en aproximadamente un 7% de los casos y el VPH 31 causa aproximadamente el 3% de los casos y el resto (20%) de cáncer es causado por los virus VPH 32 y 52.⁵⁵

Las infecciones genitales por VPH son la causa más común de infecciones de transmisión sexual (ITS). El 10% de la población tiene una infección activa por VPH y el 4% tiene anomalías citológicas.⁵⁵ La prevalencia de VPH en mujeres con citología normal es de 10,4%, lo que indica que es una de las infecciones más comunes transmitidas sexualmente.⁵⁶ Muchas mujeres en el mundo pueden infectarse con VPH en algún momento de su vida pero la mayoría de las infecciones por VPH ocurren en los primeros años del inicio de las relaciones sexuales.⁵⁷

La mayoría de las infecciones por VPH en el cuello uterino son asintomáticas y transitorias, más del 90% de las infecciones detectadas se depuran entre los 12 a 18 meses del contagio.^{58,59} El grado de protección y duración de la inmunidad después de la infección natural no son conocidos. Sólo el 50-60% de las mujeres desarrollan anticuerpos séricos contra el VPH después de la infección natural.⁶⁰ El riesgo de infección a lo largo de la vida para hombres y mujeres sexualmente activos es por lo menos del 50-70%.⁶¹

La infección por el VPH es más frecuente en personas de 20 a 25 años y se está incrementando por el cambio en el comportamiento sexual,^{62, 63, 64} después de los 30 años la mayoría de las mujeres son VPH negativas siempre que no exista cambios en el epitelio cervical.⁶⁵

La infección por VPH ha alcanzado proporciones endémicas,⁶⁶ especialmente en jóvenes donde la edad de inicio de relaciones sexuales cada vez es más temprana;⁶⁷ el hombre es el reservorio del virus VPH genital y no presenta síntomas;⁶⁸ la proporción de infección es de dos hombres por cada mujer.^{69, 70}

Un metanálisis determinó los genotipos de VPH en diferentes regiones del mundo, encontrando una prevalencia de VPH a nivel mundial de 10,4% para los genotipos más oncógenos (genotipos 16 y 18), la mayor prevalencia de VPH se encuentra en los países en vías de desarrollo con 13,4%, siendo menor en los países desarrollados con 8,4%. En todos los continentes se encontró que el VPH 16 es el más común y se encuentra en todos los continentes con una prevalencia a nivel mundial de 2,6%.⁷¹

Las lesiones preneoplásicas del cuello uterino se inician exclusivamente en la zona de transformación donde se produce la infección por el VPH, también se desarrollan en otras zonas: vagina, vulva, periné, ano, etc.⁷² No hay evidencias del aumento del cáncer cérvico uterino por el aumento de la infección por el VPH.⁷³ La mayoría de las infecciones por el virus VPH son asintomáticas^{74, 41, 63, 69, 70} y el VPH como agente etiológico del carcinoma del cuello uterino no cumple el postulado de Koch: no encontrándose en el 100% de los casos, cuando se inyecta no reproduce la neoplasia maligna y se halla en otra enfermedad. La presencia del VPH no es suficiente para el desarrollo del cáncer cérvico uterino, se requiere factores exógenos y endógenos para el desarrollo de las lesiones precancerígenas.⁷⁰

C. FACTORES DE RIESGO.

El cáncer cérvico uterino se inicia con la multiplicación anárquica y descontrolada de células con tendencia invasora. Su etiología ha sido establecida, el agente causal es el Virus del Papiloma Humano (VPH). La persistencia de la infección por el virus VPH mas factores asociados determinados por la OPS como edad temprana de inicio de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, uso de anticonceptivos hormonales por más de 10 años, tabaquismo, multiparidad, infecciones ginecológicas a repetición en especial de tipo viral (antecedentes condilomas genitales y otras Infecciones de Transmisión Sexual), nivel socioeconómico bajo que conlleva a la mala nutrición e inmunodepresión y otros relacionados lleva a la probabilidad de lesiones precancerígenas y posterior cáncer.

1. INICIO DE RELACIONES SEXUALES.

Puede asegurarse que el celibato protege a la mujer del cáncer cérvico uterino. En 1842 Rigoni-Stern reportó ausencia de cáncer cérvico uterino en monjas del Convento de Verona;^{75,76} en 1950 Gagnon no halló cáncer cérvico uterino 13,000 monjas del Canadá ¹⁷ y Nix en más de 130,000 monjas estudiando los registros hospitalarios y autopsias, tampoco encontró CACU.¹⁷

El exocérvix está recubierto por epitelio estratificado de múltiples capas y el endocérvix está recubierto de una sola capa de epitelio cilíndrico; la unión de estos dos epitelios diferentes están en constantes desplazamientos mutuos; llaman los histólogos zona de metaplasia y los colposcopistas zona de transformación, esta zona de transformación o de metaplasia es un proceso fisiológico que por agentes endógenos o exógenos puede degenerar en neoplasia maligna. La lesión preneoplásica cérvico uterino se localizan exclusivamente en esta zona que es la más vulnerable a los agentes carcinogénicos.^{23, 77, 78, 79}

Posterior al coito los espermatozoides permanecen hasta 60 horas en el canal cervical donde son fagocitados y por su gran movilidad y penetración se introducen en el interior de las células epiteliales; esta penetración según estudios in vivo e in vitro sólo ocurriría en fases de la metaplasia, donde existe actividad metabólica. La penetración de los espermatozoides ha sido confirmados por estudios histológicos y ultrarradiográficos; en el laboratorio se cultivaron espermatozoides tritidos con 3H timidita y puesto en contacto con las células metaplásicas se apreció ADN tritido del espermatozoide en el interior de los núcleos de las células metaplásicas.⁷⁴

Reportaron desarrollo de cáncer cérvico uterino invasivo en útero didelfo (un tabique divide la vagina) observándose desarrollo de cáncer en el lado por donde realizaba el coito.⁸⁰

La mayoría de las mueres adquiere la infección por VPH dentro de los primeros años de inicio de relaciones sexuales.⁸¹

Otros estudios hallaron sólo 14% de cáncer cervical en mujeres que iniciaron el coito después de los 25 años y 67% en las que iniciaron antes de los 20 años. La incidencia del cáncer cérvico uterino es reducida en mujeres que inician el acto sexual después de los 25 años, por lo que las mujeres que inician el coito entre los 15 a 20 años presentan mayor riesgo de cáncer cérvico uterino.^{82, 54}

La probabilidad de padecer cáncer cérvico uterino es 5 veces más en mujeres quienes iniciaron relaciones sexuales antes de los 18 años en comparación a las que iniciaron las relaciones sexuales a los 22 años o más. Por lo que el inicio de relaciones sexuales a temprana edad implica periodos largos de actividad sexual durante la vida sexual y la mayor probabilidad de tener varias parejas sexuales.⁸³

El cáncer del cuello uterino es más frecuente en mujeres cuyos esposos tienen cáncer de pene, próstata o sus primeras esposas tenían cáncer cérvico uterino.^{84, 76, 85, 86, 87, 50, 51.}

2. EDAD.

El cáncer cérvico uterino es infrecuente en mujeres de menos de 30 años, rarísimo antes de los 20 años y desciende a partir de los 60 años, sin embargo puede aparecer a cualquier edad; con la revolución del comportamiento sexual se está detectando casos antes de los 20 años.⁵⁰

La citología del cuello uterino de la adolescente está modificándose; en 1960 se hallaron que 30 de cada 1000 mujeres tenían algún tipo de anormalidad a nivel de epitelio cervical, en 1976 se elevó a 70 de cada 1000 mujeres en USA.⁸² Por las múltiples parejas sexuales y cambios en la actividad coital se estima que en los próximos 20 años el cáncer cérvico uterino in situ se hará más frecuente entre los 20 a 30 años.⁵⁰

La incidencia más elevada del cáncer cérvico uterino se presenta a partir de los 30 años; siendo el promedio entre los 45 y 55 años y desciende notablemente después de los 60 años.⁵⁰ La máxima incidencia del carcinoma cervical in situ está entre los 30 a 40 años y el cáncer cervical invasivo entre los 40 a 50 años.⁸⁸ Reportan como edad promedio de la displasia celular cervical de 34 años, de cáncer cervical situ de 41 años y cáncer cervical invasivo aparece a los 48 años.⁸⁹ En adición al estudio realizado por Wright VC. reporta que la neoplasia intraepitelial se presenta a los 30 años de edad.⁸² Otros autores encontraron que el cáncer cérvico uterino invasivo es más elevado entre los 48 años a 55 años, con una media de 51.5 años; ⁸⁸ el cáncer cervical in situ se presenta entre los 25 años a 40 años del cual el 9% progresa al cáncer cervical invasivo y de este el 59% se encuentra en menores de 35 años. ⁸⁸

3. FACTORES ECONÓMICOS.

Se ha determinado que el cáncer cérvico uterino es más frecuente en mujeres de baja condición socio económica^{90, 18, 91, 92, 88, 93, 94} Es alta la incidencia en mujeres cuyos esposos son jornaleros o trabajadores eventuales. En general las mujeres de reducida condición económica y que vivan en zona rural o periurbana, tiene 3 veces más alta prevalencia de neoplasia maligna cérvico uterino; es más alta en mujeres que viven en zona urbana que las que viven en zona rural.^{85, 50}

El factor económico en sí no juega rol importante, pero el bajo nivel económico condicionaría deficiente higiene, incluyendo la higiene del pene, inicio de relaciones sexuales coitales a temprana edad, relaciones sexuales coitales más frecuentes, múltiples parejas, multiparidad, etc.^{91, 95} Asimismo el nivel económico reducido causa una deficiente ingesta de nutrientes y micronutrientes hecho que puede llevar a la inmunodepresión a nivel sistémico y local a nivel del moco cervical. Además el sistema inmunológico está expuesto a constantes agresiones dadas a las frecuentes patologías, no solamente genitales. Se ha comprobado que la ingestión de retinol y carotenos protegen contra algunos tumores escamosos⁷⁹ y que la ingestión de vitamina C y ácido fólico disminuyen los riesgos del desarrollo del carcinoma in situ y displasia cervical.^{77, 78, 79}

4. MULTIPARIDAD.

Se atribuye a la multiparidad como que jugara un importante papel en la aparición del cáncer cérvico uterino.^{18, 96, 97} El período de metaplasia del epitelio del cuello uterino es más activa y frecuente en la adolescencia y en el primer embarazo siendo la etapa más crítica para la aparición y desarrollo de lesiones preneoplásicas cuando se suma otros factores de riesgo.¹⁷ Estudios histológicos del epitelio uterino muestra que en mujeres nulíparas de 23.8 años de edad como promedio, determino la prevalencia de displasia celular cervical y cáncer cervical in situ es de 36 casos por 1000 mujeres. En mujeres con un

aborto en el primer trimestre con un embarazo a término la prevalencia de displasia celular cervical y cáncer cervical in situ es de 128 casos por 1000 mujeres. En cambio, en las mujeres con 2 o más embarazos la prevalencia de displasia celular cervical y cáncer cervical in situ es de 165 casos por 1000 mujeres.⁹⁸

Si bien a la multiparidad se la relaciona con el cáncer cérvico uterino, no se debería a la lesión o infección del cérvix uterino por los partos, sino a la actividad sexual que da como los resultados aquellos embarazos. Muchos embarazos implican muchos coitos sexuales, durante varios años, comienzo a temprana edad la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, etc.⁹⁸

5. TABAQUISMO.

LA OPS ha establecido como co-factor de riesgo al tabaquismo para la progresión a cáncer cérvico uterino, el tabaco produce carcinogénesis a través de la reducción de la inmunidad a nivel local del cérvix uterino facilitando la persistencia de la infección por el virus VPH; ⁶⁹ tanto en las fumadoras como en las que mascan el tabaco.^{20, 23, 26, 77, 78, 85, 99,100}

Los metabolitos del tabaco se han detectado en el mucus del cuello uterino de fumadoras ⁶⁹ en forma de nicotina en el 25% y la cotinina en el 84%, cuya concentración es directamente proporcional al tiempo y número de cigarrillos consumidos por día.¹⁰¹ El riesgo de neoplasia maligna del cuello uterino en fumadoras es de 1.9 a 14.6 veces más alta que en no fumadoras dependiendo del tiempo y número de cigarrillos consumidos por día,^{102, 103} debido a que algún metabolito del cigarrillo disminuiría la capacidad inmunológica local del epitelio del cuello uterino,⁸⁹ o actuaría como un co-factor sinérgico en la transformación maligna del epitelio cervical;¹⁰⁴ otros autores encontraron que en fumadoras la concentración de nicotina en la sangre y mucus en el cuello uterino en pacientes con carcinoma in situ es alta.

6. INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL.

Los agentes infecciosos de transmisión sexual más estudiados relacionados con el cáncer cérvico uterino son el *virus Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2), *Chlamydia trachomatis* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La relación del HSV-2 con el cáncer cérvico uterino se demostró por estudios sero-epidemiológicos donde el 67% de las mujeres con cáncer cervical eran serológicamente positivas para los anticuerpos del HSV-2 comparado con el 15% del grupo control.¹⁰⁵ Bair y colaboradores reportaron la presencia de anticuerpos anti-HSV-2 en el 88% de pacientes con cáncer cérvico uterino y solo el 11% en pacientes sanas como grupo control.¹⁰⁶ Varios investigadores han demostrado que el HSV-2 en el laboratorio transforma a las células de los animales o células humanas embrionarias en células malignas, investigaciones por hibridación molecular y otros análisis demostraron algunas evidencias de asociación del HSV-2 como co-factor del cáncer cérvico uterino, en modelo experimental de ratones se produjo carcinoma in situ y carcinoma invasivo en la vagina y el cuello uterino tras la inoculación de HSV-2 inactivados.¹⁰⁵

En el estudio multicéntrico de casos y controles se estudió la relación como co-factor de riesgo a mujeres con co-infección de HSV-2 y VPH tenían mayor riesgo de cáncer cervical escamoso (odds ratio, OR = 2,19, IC 95 %: 1.41-3.4).¹⁰⁷

Otro estudio de casos y controles a 1238 mujeres con cáncer cervical y 1100 controles determinaron que la co-infección por *Chlamydia trachomatis* y el virus VPH presenta un riesgo doble de cáncer cervical (OR = 1,8, IC 95 %, 1.2 a 2.7).¹⁰⁸

Varios estudios caso control muestran que comparando mujeres VIH negativas con mujeres infectadas con VIH, estas últimas muestran mayor riesgo de infección por VPH y además presentan infecciones por múltiples genotipos de

VPH oncógenos,^{109, 110} existiendo mayor riesgo de lesiones pre-cancerígena cervical,^{110, 111} y de cáncer cervical.^{65, 112} Aún no está claro la deficiente respuesta del sistema inmune ante la co-infección del epitelio cervical con VPH y VIH,¹¹³ pero el cáncer cérvico uterino está presente tempranamente en mujeres infectadas con VIH y en su forma más agresiva con pobres condiciones de sobrevivencia en estas mujeres¹¹⁴ basado en estos conocimientos el CDC⁴ declaro al cáncer cérvico uterino como cáncer inducido por el SIDA en el año 1992.

7. DIETA Y NUTRICIÓN.

Se ha publicado una reciente revisión sistemática de la literatura para evaluar el papel potencial de la dieta y la nutrición en el riesgo de persistencia del VPH y el cáncer cérvico uterino.³ La revisión clasifica la evidencia científica en cuatro niveles: convincente, probable, posible e insuficiente. Ninguno de los factores dietéticos y nutricionales evaluados fue clasificado como evidencia "convincente" para un papel en la carcinogénesis cérvico uterino. Los pocos estudios publicados que evalúan el papel de la dieta en la persistencia de la infección por el virus VPH han mostrado un "posible" efecto protector en las dietas ricas en frutas, hortalizas, vitaminas C, E, y B12 beta y alfa carotenos, licopenos, luteína/zeaxantina y criptoxantina. La evidencia de un efecto protector contra el cáncer cérvico uterino era "probable" para el folato, el retinol, la vitamina E y homocisteina. Las propiedades antioxidantes de estos nutrientes pueden proteger contra la persistencia de la infección del virus VPH y cáncer cérvico uterino.³

⁴ CDC Center of Disease Control

D. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER CÉRVICAL.

Como ya fue referido anteriormente la historia de la carcinogénesis del cáncer cérvico uterino es la más estudiada y conocida de todas las neoplasias.

El modelo descrito en la figura 1 muestra la historia natural de la enfermedad descrita en etapas. Inicia con la infección por el VPH el cual se restringe a las células epiteliales. En el tracto genital, tanto el epitelio escamoso estratificado queratinizante (piel) y el no queratinizante (mucosa) pueden estar infectados, los estudios epidemiológicos muestran que el 90% de las infecciones por tipos de VPH de alto riesgo se depuran a los dos años, por lo que la mayoría de las infecciones son transitorias y pueden ser indetectables, o sea se resuelven espontáneamente o son suprimidas en una etapa de latencia.¹¹³ En la infección natural, los VPH causan la infección después de una abrasión menor o ruptura del epitelio escamoso, a nivel de la unión a la membrana basal producto de la lesión producida por la actividad coital.

Los eventos o pasos necesarios y conocidos de la carcinogénesis del cuello uterino son la infección del epitelio metaplásico del cuello uterino en la zona de transición por uno o más tipos virales carcinogénicos de VPH, si existe persistencia de la infección viral y no sucede la depuración del virus esto conlleva a la progresión clonal del epitelio hacia las aparición de lesiones precancerígenas y posteriormente hacia la invasión provocando el cáncer cervical,⁵⁸ este último siendo más frecuente en mayores de 45 años y el cáncer cervical in situ en menores de 25 años a 34 años.^{77, 53.}

La persistencia de la infección por VPH y consecuentemente el mayor riesgo de progresión neoplásica, se ve facilitada por la respuesta insuficiente inicial o sostenida a nivel inmunológico anti-VPH y la capacidad del virus VPH para evadir la respuesta inmune natural del huésped.^{115, 116}

Mediante el tamizaje es posible detectar las infecciones tempranas por VPH (determinación de DNA viral de VPH) que producen cambios leves en el

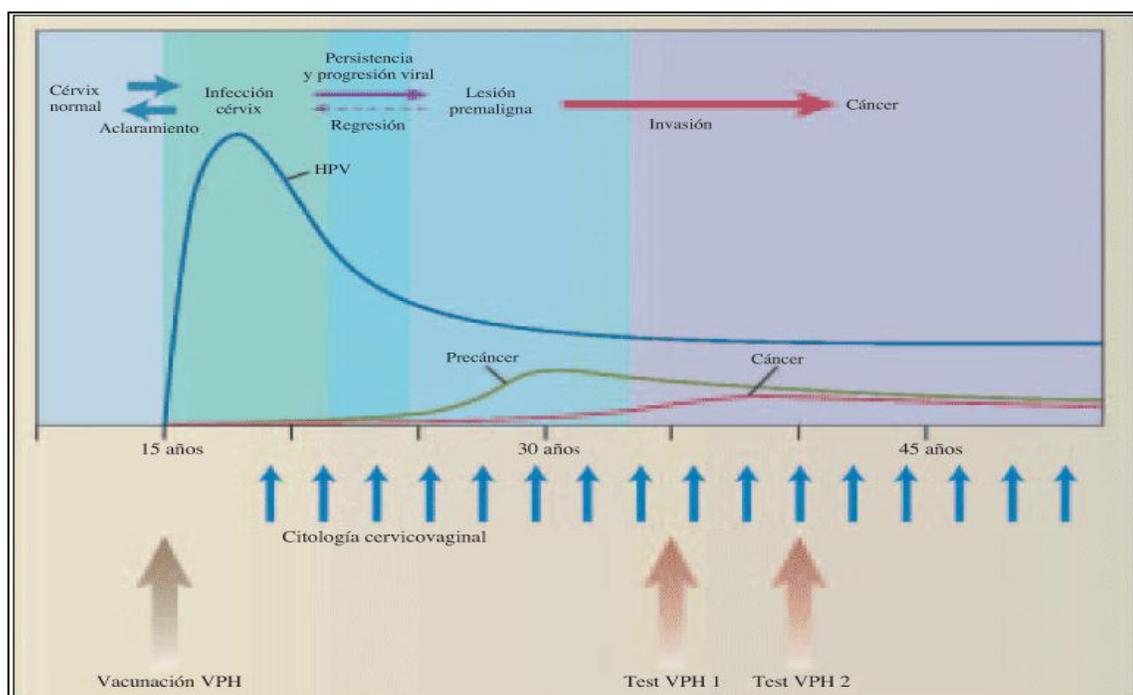
epitelio cervical (determinación de cambios morfológicos de citología cervical) lo que permite el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. A través del examen citológico del frotis de células de cérvix se puede detectar el crecimiento anormal de células escamosas denominado lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo o alto grado, dependiendo de la cantidad del epitelio cervical afectado y la anormalidad celular del epitelio. La forma más común de LIE progresa de displasia de células cervicales a cáncer cervical in situ;¹¹⁷ que posteriormente avanza a cáncer invasivo.^{118, 119.}

La infección por VPH asociada a los cambios de epitelio cervical son referidos como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) término referido a las células anormales en el cuello uterino que son detectadas por el examen histológico de biopsias de cuello uterino; los grados de 1, 2 y 3 se utilizan para describir la proporción del espesor del epitelio cervical compuesto por células anormales que se observan en los cortes histológicos.⁵⁹ En el caso de NIC 3, las células anormales abarcan más de dos tercios del epitelio cervical. Existen gradaciones similares para lesiones vaginales (VIN 1, 2 y 3) y las lesiones vulvares (VaIN 1,2 y 3). A medida que la infección viral persiste, el ADN viral se integra al ADN celular cervical humano y puede dar lugar a lesiones precursoras del cáncer o neoplasia intraepitelial cervical moderada o grave (NIC 2, NIC 3) o a adenocarcinoma in situ (AIS). Si éstos no se detectan de manera oportuna y no reciben tratamiento, tienen una alta probabilidad de llegar a cáncer cervical invasor.⁵⁸

Se ha determinado que el 50% de las displasias progresan a una lesión in situ, 28% permanece invariable y 22% progresa hacia un mayor grado de displasia. El tiempo de la transición de displasia leve a moderada a severa y displasia cervical in situ es de 5, 3 y 1 año respectivamente. Otros investigadores informan que el tiempo de progresión de displasia leve a moderada a severa e in situ es de 58, 38 y 12 meses respectivamente y la progresión del lesión cervical intraepitelial escamosa a lesión cervical invasivo del 0.17% al 70% a los 3 a 10 años¹²⁰ o de 6 a 20 años.⁹⁸ Delgado opina que el 62% de las

displasias desaparecen, 22% persisten como tal, y 16% progresan a displasia severa y cáncer invasivo.⁸⁹ Existe un intervalo de 1 año a 20 años, para el progreso de cáncer cérvico uterino in situ a cáncer cérvico uterino invasivo, con un promedio de 10 años. Existen investigaciones que demostraron que algunas displasias y carcinomas in situ desaparecen y nuevamente aparecen.¹²¹

Figura 1. Historia Natural del Cáncer Cervical.



Fuente. Schisffman M. et al, 2003.

E. DIAGNOSTICO.

Prueba de Papanicolaou.

Conociendo la historia natural del cáncer de cuello uterino y las alteraciones citológicas de ahí la prevención por medio de diagnósticos oportunos a través de una citología cervical denominada Papanicolaou es muy importante debido a su sensibilidad, especificidad, accesibilidad y bajo costo.

El PAP tiene nombre del Dr. George Papanicolau quien desarrolló esta técnica en el año 1928 y cuyo uso se generalizó a partir de 1950 (Papanicolau, 1942). La técnica consiste en la realización de un frotis de células tomadas de la región externa del cérvix, sometiéndolo a tinción con sucesivos colorantes específicos (hematoxilina, ácido hidrociorhídrico, OrangeG y EA50), hecho que permite observar la arquitectura citológica.¹²² Las células precancerosas o cancerosas presentan características anómalas que pueden ser observadas por el microscopio. El 80% de los casos de cáncer cérvico uterino pueden prevenirse por un programa de cribado basado en el test de papanicolau^{123, 124} pese a la alta cantidad de falsos positivos (entre el 5 y el 44%) y de falsos negativos (17,5%).¹²⁵

La principal prueba de tamizaje para la detección del cáncer de cuello uterino es la prueba de Papanicolaou, donde la sensibilidad del PAP es de 44–78% y la especificidad que es la capacidad del PAP de identificar pacientes sanos de la población estudiada, es de 91 – 96%.¹²⁶

Debido a la alta especificidad y sensibilidad el PAP es un método ideal de rastreo o de detección de lesiones pre-cancerígenas. El informe por citología se debe basar en los parámetros principales de la clasificación de Bethesda. El laboratorio de citología es sujeto a pruebas de calidad basadas en la relectura aleatoria del 10% de citologías negativas por personal debidamente entrenado y con experiencia.

Dentro de las recomendaciones que debe realizar una mujer antes de la toma de Papanicolaou es la ausencia de menstruación en las últimas 48 horas (dos días), ausencia de relaciones sexuales en las últimas 48 horas (dos días), ausencia de duchas vaginales o lavados internos en las últimas 48 horas (dos días), ausencia de uso de óvulos o medicamentos vía vaginal en las últimas 48 horas (dos días) y en el caso de manipulación de cuello uterino, legrado, colocación o retiro de DIU debe esperar al menos dos semanas para la realización de la citología cervical (Programa Nacional de lucha contra el Cáncer Cervical, 2009 – 2015).¹²⁷

Inspección visual directa.

La inspección visual directa (sin magnificación) con ácido acético (IVAA) o lugol (IVL) consiste en la aplicación de ácido acético a 5% o lugol yodado en el cuello uterino, y la interpretación de resultados a partir de la observación de lesiones aceto-blancas o de zonas no captadoras del lugol respectivamente, que pueden ser tratadas inmediatamente.¹²⁸ Varios estudios han mostrado una sensibilidad de al menos 50% para la detección de NIC2 o lesiones mayores (NIC2+) (50.0% en el estudio LAMS en Argentina y Brasil ¹²⁹ 54.9% el estudio TATI en Perú, ¹³⁰ 53.6% en un estudio en Colombia,¹³¹ con excepción de México en donde la sensibilidad fue sólo 14.3%.¹³² La variación en su rendimiento puede explicarse por la gran dependencia de esta prueba en la pericia del observador y por las diferencias importantes en los protocolos utilizados en cada estudio. La sensibilidad del IVL fue mayor que la observada con el IVAA (Brasil 56.7%, Colombia 68.1%) pero la especificidad menor (77.9 y 90.8%, respectivamente), resultados similares a los obtenidos en otras regiones del mundo.¹³³

La inspección visual muestra una sensibilidad similar a la de la citología (ligera mayor para IVL) pero una menor especificidad.¹²⁸ La utilidad de la técnica no radica entonces en su capacidad predictiva sino en la posibilidad de ser realizada por personal de salud no médico y la obtención de un resultado

inmediato que permite ligarla al tratamiento en la misma visita; así, se facilita el acceso en regiones con difícil adherencia de las mujeres a un programa regular de tamizaje. También es claro que la crioterapia tiene una tasa de complicaciones menor de 1%,¹³⁴ esto sugiere que a pesar de sus limitaciones, el esquema IVAA-crioterapia podría ser útil en zonas con muy escasos recursos o con difícil acceso a servicios de salud, escenarios donde el rendimiento de la prueba y el beneficio del tratamiento rápido alcanzan su máximo potencial.^{132.}

El costo de la prueba es mínimo. El principal desafío consiste en establecer un buen sistema de entrenamiento, monitoreo y certificación de proveedores, y en establecer esquemas de tratamiento que aprovechen de mejor manera la disponibilidad del resultado inmediato del IVAA. Debido a las limitaciones de la técnica, es importante enfatizar que el uso de IVAA debe ser restringido a grupos de elevado riesgo de cáncer con difícil acceso a los servicios de salud por dificultades geográficas.

F. VACUNA.

La vacuna contra el VPH tiene gran potencial como estrategia de prevención primaria.

La mayor dificultad en la investigación de vacunas profilácticas contra VPH, ha sido la imposibilidad de reproducir el proceso de crecimiento epitelial y diferenciación en cultivos celulares, por lo que la replicación del virus *in vitro* no es posible. Una vacuna con virus VPH atenuado, que contiene ADN oncógeno, supondría demasiado riesgo para su aplicación en humanos. Por tanto, en la prevención primaria frente al virus VPH, se utilizan vacunas constituidas por subunidades virales sintetizadas mediante ingeniería genética. La vacuna VPH genera una respuesta inmunológica específica generando anticuerpos neutralizantes (NABs) contra las proteínas de la cápside viral,¹³⁵ tras la administración de la vacuna L1 PLV-VPH 16 se obtuvieron resultados de hasta

un 99,7% de seroconversión, con títulos sesenta a cien veces mayores que la producida por la infección natural.¹³⁶

Existen dos empresas internacionales que producen la vacuna contra el VPH a partir de los componentes de la cubierta externa del propio virus. Esta vacuna viral se desarrollan a partir de la atenuación/inactivación de los virus VPH. Las vacunas actuales se producen usando tecnología recombinante, mediante la inserción del gen L1 en un huésped (por ejemplo, levadura, baculovirus o un plásmido), y entonces la el huésped produce proteínas L1 en abundancia. Estas proteínas L1 se auto-ensamblan para formar capas vacías o partículas similares al virus o su sigla en inglés particles like virus (PLV). Las PLV son similares en forma y tamaño al virión del VPH, pero no contienen el ADN viral, y por lo tanto no son infecciosas y no son oncogénicas.¹³⁷ Actualmente las dos vacunas contra el VPH que están en el mercado son; la vacuna bivalente Cervarix®, que contiene antígenos PLV para los tipos de VPH 16 (20 µg) y 18 (20 µg); y la vacuna tetravalente Gardasil™, que contiene antígenos de PLV para tipos de VPH 16 (40 µg) y 18 (20 µg), así como los tipos de VPH no oncogénicos 6 (20 µg) y 11 (40 µg). Las PLV se combinan con un adyuvante para potenciar la respuesta inmune del humano.¹³⁸

INMUNOGENICIDAD.

La duración de la protección conferida por las vacunas representa una prueba crítica de su utilidad como posibles intervenciones de salud pública. Ambas vacunas son altamente inmunogénicas produciendo una gran respuesta inmune en jóvenes entre 9 a 15 años.¹³⁹ Los títulos de anticuerpos de anti-VPH-16 producidos por las vacunas son más altas que los producidos durante la infección viral de forma natural; estos títulos producidos por la vacuna se mantienen altos durante al menos 8,4 años para la vacuna bivalente con 100% de seropositividad mantenida y al menos 5 años para la vacuna tetravalente con 98,8% de seropositividad mantenida.^{140, 141}

Aunque, la literatura respecto a las implicaciones clínicas a largo plazo de estas diferencias observadas en la respuesta inmune por la formación de anticuerpos neutralizantes continúan siendo investigados.^{142, 143}

PROTECCIÓN CRUZADA

La infección natural confiere una variedad de anticuerpos neutralizantes contra el virus VPH inducidos por el gran variedad de tipos del VPH lo que sugiere una selección intensa. Si el tipo que produce la primera infección desencadena una respuesta inmunológica que protege contra infecciones por otros tipos, se produciría una competencia por huéspedes. La protección mediada por anticuerpos presenta un elevado grado de especificidad de tipo. Si bien los estudios de la historia natural sugieren una relativa independencia de los tipos del VPH, existe cierta evidencia que una infección previa por un tipo del VPH de bajo riesgo protege contra el cáncer de cuello uterino, pero este efecto no es intenso. Además, las pacientes co-infectadas tienen más probabilidades de eliminar una infección por VPH -16 que las pacientes que sólo están infectadas por el VPH -16.

ESQUEMA DE VACUNACIÓN.

En la actualidad se plantean esquemas de vacunación contra el VPH a adolescentes que no hayan iniciado aún relaciones sexuales con 2 dosis la primera al inicio y la segunda seis meses después o a los 12 meses dependiendo de las condiciones operativas del programa. Este nuevo esquema favorece el aspecto económico, esta “flexibilidad” se la dispone luego de haber finalizado los estudios de Fase III. La edad de vacunación según OMS y CDC que recomiendan a los 11-12 años de edad, se han planteado diferentes rangos alrededor de esta edad dependiendo del aspecto económico y para mayor cobertura actuar en base a el año escolar; los programas de vacunación por ahora están considerando solamente a niñas. En la actualidad 66 países

aplican la vacuna a través de sus programas de inmunización pero no en todos ellos la vacuna es gratuita (Cervical Cancer Action).

SEGURIDAD.

La vacuna contra el VPH es considerada segura, luego de 7 años después de su aplicación y a más de 60 millones de niñas, no se han reportado efectos adversos graves o de mortalidad, entre los efectos adversos más frecuentes están desmayos, mareos, náuseas, cefalea, fiebre y urticaria, por lo que se recomienda la observación por 15 minutos a la adolescente, luego de la aplicación, antes de que se retire.⁵

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer cérvico uterino es un problema de salud pública a nivel mundial, es la segunda causa de muerte en mujeres de países en vías del desarrollo como Bolivia cuya incidencia y mortalidad son de las más altas en América Latina. Debido a la magnitud que tiene el cáncer cérvico uterino en el país por su alta incidencia y mortalidad se ha convertido en prioridad de política nacional de salud.

Existe diferentes estudios sobre los factores de riesgo, pero la OMS ha determinado como principales co-factores de riesgo asociados a la persistencia de la infección por VPH y posterior lesión pre-cancerígena y cáncer a: el inicio de relaciones sexuales a edad temprana, tabaquismo, nivel socio económico bajo, uso de anticonceptivos hormonales por más de 10 años, dos o más parejas sexuales y en mayor relevancia esta la ausencia en la realización de citologías cervicales previas, desafortunadamente la población de la Ciudad de El Alto en particular las mujeres, desconoce que la inasistencia a los centros de salud para la detección temprana de las lesiones pre-cancerígenas del cuello uterino mediante el estudio de PAP o citología cervical y la relación de esta conducta con la existencia de co-factores asociados al cáncer cérvico uterino son causantes de la alta morbilidad y mortalidad por esta patología, ya que al no detectarse tempranamente no se realiza el tratamiento oportuno de estas lesiones.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles de los factores de riesgo determinados por la Organización Mundial de la Salud están asociados a la presencia de lesiones precancerígenas cérvico uterino en mujeres de 30 años de edad o más que acuden a los Centros de Segundo Nivel de las 5 redes de Salud de la Ciudad de El Alto (Bolivia) durante la campaña para diagnóstico precoz de cáncer cérvico uterino por PAP (citología cervical) en el periodo de 22 de Noviembre del 2010 al 30 de Junio del 2011?

VII. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Se ha determinado según la OMS que uno de los factores de riesgo es el inicio de relaciones sexuales a temprana edad lo que conlleva a la probabilidad que durante toda la vida sexual de la mujer, tendrá varios compañeros sexuales, incrementado el riesgo de infección por VPH y de la instalación de cáncer cérvico uterino, Ho et al, reporto un riesgo relativo de 3 veces más (OR⁵: 3; IC:1,6 – 5,8) de padecer cáncer cérvico uterino en aquellas mujeres que tenían entre 2 a 3 compañeros sexuales y este riesgo se incrementó a 4 veces más (OR: 4,2; IC: 1,5 – 11,5) en mujeres con 4 o más compañeros sexuales.¹⁴⁴

El meta-análisis Internacional de 23 estudios epidemiológicos de Cáncer Cervical estudiaron a 13.541 mujeres con cáncer cervical y 24.017 mujeres sin este cáncer y su relación con el consumo de tabaco como co-factor de riesgo, determinando que fumar de manera constante representa alto riesgo de aparición de carcinoma de células escamosas versus de no fumar (RR 1,6; 95% IC: 1,48 – 1,73; p<0.001), este riesgo incrementa con el número de cigarrillos por día (>15 cigarrillos/día) RR 1.98 (1.78–2.21) y la edad a que las mujeres comenzaron a fumar, existiendo mayor riesgo si la menor edad del inicio de fumar.¹⁴⁵

Otro análisis de 24 estudios epidemiológicos asociados a cáncer cervical y el uso de anticonceptivos hormonales estudiaron a 16.573 mujeres con cáncer cervical y 35.509 sin cáncer, concluyendo que el tiempo de uso de anticonceptivos orales de cinco años y más es un factor de riesgo. El riesgo de cáncer cervical invasor se incrementa en mujeres en relación proporcional al tiempo del uso de anticonceptivos hormonales, de tal manera que el uso de estos por 10 años o más incrementa el doble del riesgo en comparación con las mujeres, que no usan o no usaron anticonceptivos hormonales. Los datos disponibles sugieren que el riesgo continuo siendo significativo aun si se ha dejado de usar anticoncepción hormonal por 8 años. El mecanismo a través del

⁵ OR Odds Ratio. Medida epidemiológica utilizada en los estudios de casos y controles.

cual los anticonceptivos hormonales actúan es que estos inducen la expresión genética del virus VPH en el epitelio cervical a través de receptores de progesterona lo que lleva a la persistencia de la infección viral por VPH.^{4, 146}

Se realizó un estudio multicéntrico tomando datos de diferentes países con diseño de casos y controles desde 1985 a 1999 para determinar los factores de riesgo más importantes. Con un total de casos de 2.446 cuyas características era vivir en áreas cercanas a las diferentes zonas determinadas por el estudio y que sean diagnosticadas de Cáncer cervical por histología. Los controles eran basados en los estudios de España y Colombia con un total de 2.390 casos. Como criterio de inclusión tomaron a todas las mujeres desde los 15 años de edad hasta 55 o más años. Usaron un cuestionario donde tomaron datos como años de educación, número de parejas sexuales durante toda la vida, edad de la primera relación sexual, relación sexual fuera del matrimonio, uso de anticonceptivos hormonales orales y preservativos, paridad, edad del primer embarazo, hábito de fumar, antecedente de PAP previo. El estudio determino la presencia de VPH por PCR⁶ y las muestras positivas se les realizo hibridación por PCR para determinar el tipo de HPV presente. Entre los resultados esta que el 83% de los casos tiene un nivel de educación con menos o 5 años de estudio en los controles es de 66%; 23% de los casos y 37% de los controles reportaron antecedente de previo PAP. El estudio encontró que el nivel de educación es un factor de riesgo para los casos (OR 1.5, IC 95% 1.25 – 1.8, p 0.0001), pero el nivel de educación no está asociado a la positividad de VPH (OR 1.04, 95% IC: 0.63–1.40; y 0.94, 95% IC: 0.63–1.40).¹⁴⁷

Otro estudio caso control para determinar los factores de riesgo del cáncer cervical es el realizado por Larrinaga M. et al, el estudio fue realizado en el Instituto Oncológico de Uruguay durante enero de 1988 a diciembre de 1989, en el cual se analizaron 56 casos y 208 controles, edad entre 29 y 83 años,

⁶ PCR. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA.

tanto los casos como los controles eran de una misma base poblacional, de Montevideo, que no cumplieron con los requisitos para la correcta toma de PAP en el momento de obtener la muestra.¹⁴⁸ Los casos y los controles tenían como promedio 4 años de estudios básicos y su ingreso diario era de 60 dólares americanos. Los resultados del estudio mostraron que las mujeres fumadoras presentaron reducción en el riesgo de 60%, moderada elevación de riesgo en relación a la ingesta de alcohol y el consumo de mate (OR de 1,6). No se observó asociación en el riesgo de cáncer cervical y el consumo de carne, el consumo de leche reduce en un 40% el riesgo de cáncer cervical, se observó un incremento en el riesgo de 2.8% en mujeres que consumieron verduras crudas. En relación a comportamiento y hábitos sexuales se encontró, que la menopausia y menarca precoz no están asociadas con el riesgo de cáncer cervical, en cambio la paridad (7 hijos o más) está asociada con un riesgo relativo de 8,3 estadísticamente significativo $p=0.05$ En relación al primer coito existe riesgo elevado significativo (OR 6,6 $p=0.05$) en mujeres de menor edad. Además el tener 4 o más compañeros sexuales presenta un elevado riesgo de cáncer cervical (OR 2,1).¹⁴⁷

Se han encontrado como factores de riesgo la alta paridad, indican que el número de embarazos a término se asocia con un mayor riesgo de carcinoma cervical invasivo, el riesgo relativo (RR) para los cánceres invasores aumenta con el número de embarazos a término (RR = 1,10; IC del 95% 1.8 a 1.12 por cada embarazo adicional) y con la menor edad del primer embarazo a término (RR = 1,07, IC 95 %: 1.6 a 1.9 por cada año de disminución). Los mecanismos mediante los cuales se piensa paridad elevada aumenta el riesgo de carcinoma de cuello uterino es a través del mantenimiento de la zona de transformación del exocérnix por muchos años en los que pueden facilitar la exposición al VPH, aunque los factores hormonales también pueden estar implicados.¹⁴⁸

Otro estudio determino el papel de la multiparidad, el tabaquismo y el uso de hormonas anticonceptivas y su relación con el cáncer cervical, encontrando

asociación con el uso de anticonceptivos hormonales por más de 10 años (OR=2.42, 95% IC 1.13–5.15), multiparidad (3 embarazos o más versus nulíparas OR 1.54 (1.04–2.28), el fumar de manera constante (OR=1.95, IC de 1.48–2.58) y la ausencia en la realización de Pap (menos de 2 Pap en 5 años) OR=2.05 con IC de 1.32–3.17.¹⁴⁹

VIII. HIPÓTESIS.

A. HIPÓTESIS NULA:

No todos los factores de riesgo determinados por la Organización Mundial de la Salud están asociados a la presencia de lesiones pre-cancerígenas cérvico uterinas en mujeres de 30 años de edad o más, de la Ciudad de El Alto que se realizaron estudio de PAP de Noviembre de 2010 a Junio de 2011.

B. HIPÓTESIS ALTERNA:

Todos los factores de riesgo determinados por la Organización Mundial de la Salud están asociados a la presencia de lesiones pre-cancerígenas cérvico uterinas en mujeres de 30 años de edad o más, de la Ciudad de El Alto que se realizaron estudio de PAP de Noviembre de 2010 a Junio de 2011.

IX. OBJETIVOS.

A. OBJETIVO GENERAL.

Determinar cuáles de los factores de riesgo establecidos por la Organización Mundial de la Salud⁷ están asociados a la presencia de lesiones pre-cancerígenas cérvico uterinas en mujeres de 30 años de edad o más, de la Ciudad de El Alto estudiadas durante la campaña realizada de noviembre de 2010 a Junio de 2011.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar el promedio de edad en los casos y controles.
- Determinar la distribución de los casos y controles por grupos de edad.
- Determinar la edad del inicio de relaciones sexuales en ambos grupos.
- Determinar si el inicio de relaciones sexuales es un factor de riesgo.
- Determinar el promedio del número de hijos en ambos grupos.
- Determinar el número de hijos en ambos grupos.
- Determinar si la Multiparidad es un factor de riesgo.
- Determinar el nivel de educación en ambos grupos.
- Determinar si el bajo nivel de educación es un factor de riesgo.
- Determinar el porcentaje de mujeres que fuman en ambos grupos.
- Determinar si el hábito de fumar es un factor de riesgo.
- Determinar el número de parejas en ambos grupos.
- Determinar si el tener varias parejas sexuales es un factor de riesgo.
- Determinar el uso de anticonceptivos hormonales en ambos grupos.
- Determinar si el uso de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo.
- Determinar la realización de citología cervical en ambos grupos.

⁷Los factores de riesgo determinados por la OMS son: inicio de relaciones sexuales a edad temprana, tabaquismo, multiparidad uso de anticonceptivos hormonales, nivel socio económico bajo, múltiples parejas sexuales y ausencia en la realización de citología cervical previo.

- Determinar si la ausencia en la realización de citología cervical previa es un factor de riesgo.
- Comparar los factores de riesgo con otros estudios.

X. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Tipo de estudio:

Es un estudio cualitativo descriptivo, transversal, analítico.

Diseño: Casos y Controles.

A. CONTEXTO O LUGAR DE INTERVENCIÓN.

Para planificar y realizar las actividades del estudio, se coordinó con las respectivas autoridades de instituciones de salud de la Ciudad de El Alto como ser: SERES (Servicio Regional de Salud) El Alto, Gerentes de las cinco Redes, Directores de los respectivos Establecimientos de salud. Previo a la implementación del estudio se realizó con el personal involucrado un taller con el fin de informar sobre las actividades del estudio, sobre sus alcances y utilidad para el sector salud de la Ciudad de El Alto. Asimismo, se procedió a la sensibilización de los asistentes sobre la importancia para la salud pública de la detección precoz del cáncer de cuello uterino mediante el PAP, ofreciendo información actualizada sobre la epidemiología del cáncer cérvico uterino en Bolivia, su importancia y la campaña a realizarse.

El mencionado evento se realizó de acuerdo a la norma establecida por el Ministerio de Salud y fue facilitado al personal de salud (médicos y enfermeras) 235 médicos y 60 enfermeras de las 5 redes de salud de la ciudad de El Alto,

Participaron del estudio, los siguientes establecimientos de salud de 2^a nivel de las 5 REDES Municipales, excluyendo a los establecimientos pertenecientes a

seguros de Salud (Caja Nacional de Salud, Seguro de la Caminera, Seguro Cordes, PROSALUD), distribuidas de la siguiente manera:

- La RED BOLIVIANO HOLANDES:
 - Hospital Boliviano Holandés.
- La RED COREA:
 - Hospital Municipal Boliviano Coreano.
- La RED DE SALUD SENKATA:
 - Centro de Salud Senkata 79.
- La RED LOS ANDES:
 - Hospital Los Andes.
- La RED LOTES Y SERVICIOS:
 - Centro de Salud Materno Infantil Lotes y Servicios.

B. MEDICIONES.

1. UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

Aprobado el protocolo de investigación y de los respectivos instrumentos por parte de expertos en el área, se realizó taller de capacitación dirigido al personal involucrado en las actividades del proyecto con el fin de alcanzar una recolección de información estandarizada mediante el correcto llenado del Instrumento de recolección de datos (encuesta).

Asimismo, se procedió a capacitar a los médicos asistentes de los cinco establecimientos en el procedimiento estandarizado de la toma de la muestra para la citología de PAP.

La muestra de PAP contó con los datos de la paciente y fue llevado al Centro de referencia (Hospital Corea) por personal encargado del recojo de las muestras y los resultados fueron entregados en dos semanas. La lectura del Papanicolaou fue realizado por un profesional patólogo en el Hospital Corea en

la Ciudad de El Alto (Centro de referencia), el informe citológico fue reportado de acuerdo al sistema Bethesda.

2. MARCO MUESTRAL.

En primera instancia el estudio estaba dirigido a determinar la prevalencia de VPH en la Ciudad de El Alto, para lo cual se realizó la toma de muestra y el llenado del instrumento a las mujeres que asistieron a los Centros de salud de segundo nivel de las 5 redes del sistema de salud de la ciudad de El Alto a las que se les informo sobre el estudio y aceptaron formar parte de este a través de la carta de consentimiento informado (ver anexo).

De la base de datos (con un total de 1000 mujeres que participaron del estudio de prevalencia de VPH en la Ciudad de El Alto) fueron incluidas en el estudio todas las mujeres de 30 años de edad o más con reporte de PAP positivo (casos). La muestra de control eran mujeres de 30 años de edad o más cuyo resultado de PAP reporto negativo, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Los controles fueron elegidos aleatoriamente de la base de datos eligiendo como controles a las mujeres que tengan la misma edad \pm 5 años y que la muestra haya sido tomada en el mismo centro de salud. Todas las mujeres tanto casos como controles participaron en la campaña de detección precoz de cáncer cérvico uterino que se realizó del 22 de Noviembre del 2010 al 30 de Junio de 2011 en la Ciudad de El Alto.

3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.

3.1. DETERMINACIÓN DE CASO.

Se considera “casos” a las mujeres con reporte de PAP positivo que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio.

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE CASOS.

Las mujeres que serán incluidas en el estudio como “caso” deben cumplir con los siguientes criterios:

- Contar con reporte de PAP positivo (ASC o más).
- Tener 30 años de edad o más.
- Aceptar a participar voluntariamente del estudio.
- Vivir en la ciudad de El Alto.
- Haber firmado el consentimiento informado.
- Haber cumplido con los requisitos para la correcta toma de PAP.
 - No haber tenido sangrado menstrual en las últimas 48 horas (dos días).
 - No haber tenido relaciones sexuales en las últimas 48 horas (dos días).
 - No haberse realizado duchas vaginales o lavados internos en las últimas 48 horas (dos días).
 - No haber utilizado óvulos o medicamentos intravaginales en las últimas 48 horas (dos días).

3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CASOS.

Serán excluidas del estudio mujeres:

- Menores de 30 años.
- Que se encuentran en servicio hospitalario (internadas)
- Que se nieguen a participar del estudio.
- Que no vivan en la ciudad de El Alto.
- Que no cumplieron con los requisitos para la correcta toma de PAP en el momento de obtener la muestra.

3.2. DETERMINACIÓN DE LOS CONTROLES.

Se consideran “controles” a aquellas mujeres cuyo resultado de PAP dentro de la campaña es negativo, que tengan la misma edad (± 5) de los “casos”. Los “controles” fueron seleccionados aleatoriamente, cada quinta mujer de la lista de la base de datos que aceptaron participar voluntariamente del estudio, firmando el documento de Consentimiento Informado posterior a la firma del mismo se procedió a la recolección de los datos llenando la respectiva encuesta. Se tomó tres “controles” por cada “caso”.

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE CONTROLES.

Las mujeres que serán incluidas en el estudio como “control” deben cumplir con los siguientes criterios:

- Tener reporte de PAP negativo.
- Tener 30 años de edad o más.
- Aceptar a participar voluntariamente del estudio.
- Vivir en la ciudad de El Alto.
- Haber firmado el consentimiento informado.
- Haber cumplido con los requisitos para la correcta toma de PAP.

- No haber tenido sangrado menstrual en las últimas 48 horas (dos días).
- No haber tenido relaciones sexuales en las últimas 48 horas (dos días).
- No haberse realizado duchas vaginales o lavados internos en las últimas 48 horas (dos días).
- No haber utilizado óvulos o medicamentos intravaginales en las últimas 48 horas (dos días).

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CONTROLES.

Serán excluidas del estudio como “controles” mujeres:

- Con reporte de PAP insatisfactorio.
- Menores de 30 años.
- Que se encuentren en servicio hospitalario (internadas).
- Que se nieguen a participar del estudio.
- Que no vivan en la ciudad de El Alto.
- Que no cumplieron con los requisitos para la correcta toma de PAP en el momento de obtener la muestra.

3.3. TAMAÑO MUESTRAL.

Se han tomado como muestra de “casos” a 63 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión y como muestra de controles a 252 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para las variables cualitativas se realizara frecuencias con fines descriptivos (porcentajes).

Se identificó la existencia de asociación de los factores de riesgo con la presencia de lesiones pre-cancerígenas de cérvix uterino con el Chi².

Se identificó la existencia de factores de riesgo con la presencia de lesiones pre-cancerígenas cérvico uterino con el Odds Ratio.

ODDS RATIO.

El Odds Ratio es una medida epidemiológica utilizada en los estudios de casos y controles. Se ha traducido como razón de probabilidades, razón de productos cruzados, razón de momios, etc. Odds Ratio es el cociente entre dos Odds. En estadísticas el Odds es el cociente entre la probabilidad de que un evento suceda frente a la probabilidad de que no ocurra. En los estudios de casos y controles, Odds Ratio, es el cociente entre la Odds de exposición observada en casos y la Odds de exposición en el grupo de control.^{150, 151, 152, 153, 154, 155}

FORMULA:

	CASOS	CONTROLES
EXPUESTOS	A	B
NO EXPUESTOS	C	D

$$OR = \frac{\text{Odds de exposicion en casos}}{\text{Odds de exposicion en controles}}$$

- Odds de exposición en casos

$$\frac{a}{c} = \frac{\text{casos en expuestos}}{\text{casos en no expuestos}}$$

- Odds de exposición en controles

$$\frac{b}{d} = \frac{\text{no casos en expuestos}}{\text{no casos en no expuestos}}$$

$$OR = \frac{a * d}{b * c}$$

INTERVALO DE CONFIANZA DEL ODDS RATIO.

El odds ratio es una estimación de la asociación de un determinado factor con una enfermedad, por lo que resulta necesario calcular una medida de variabilidad de esta estimación. El intervalo de confianza es el rango en el que se encuentra el verdadero valor de Odds Ratio. Permite obtener una buena estimación cuando el Odds Ratio se aproxima a 1, pero se hace menos estable para Odds Ratio mayores.

FORMULA:

$$IC = OR^{(1 \pm \frac{z}{x_{hm}})}$$

OR= Odds Ratio

Z= constante dependiente del porcentaje (por ejemplo: 95%=1.96)

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Las consideraciones éticas fueron tomadas de acuerdo al protocolo de Helsinki¹⁵⁶ cuyo principio básico es el respeto por el individuo (Artículo 8), su derecho a la autodeterminación y a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación.

También toma en cuenta que el deber del investigador es solamente hacia el paciente (Artículos 2, 3 y 10) o el voluntario (Artículos 16 y 18), y mientras exista la necesidad de llevar a cabo una investigación (Artículo 6), el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad (Artículo 5), y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones (Artículo 9).

Ya que en el estudio se necesita el contacto íntimo para la toma de la muestra con la paciente se le invitó a formar parte del estudio a través de la aceptación con una carta de consentimiento informado donde se le explicó todo el procedimiento, los riesgos o complicaciones, los objetivos de la investigación, datos de los investigadores con el de que no queden dudas y la paciente se encuentre segura, interesada y convencida de participar en el estudio, además de confidencialidad de la investigación (ver anexo).

XI. RESULTADOS.

Aceptaron participar del estudio 63 mujeres con reporte PAP positivo (denominado caso) y 252 mujeres con reporte PAP negativo (denominado control).

En la tabla 3 se puede observar la distribución de casos y controles por grupos de edad, el promedio de edad del total de la población estudiada es de 39,4 años, el promedio de edad de los casos es de 38,8 años y el promedio de edad de los controles de 39,6 años.

Tabla 3. Distribución de los casos y controles por grupos de edad.

VARIABLES	CASOS n=63	%	CONTROLES n=189	%	TOTAL n=252	%
PROMEDIO DE EDAD	38,8		39,6		39,4	
EDAD POR GRUPOS						
30 - 35	29	11,5	77	30,5	106	42
36 - 40	13	5,1	46	18,2	59	23,4
41 – 45	8	3,2	20	7,9	28	11,1
46 – 50	6	2,3	24	9,5	30	11,9
51 o más.	7	7,8	22	8,7	29	11,5

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

FACTORES DE RIESGO.

Múltiples estudios han determinado varias variables como factores de riesgo, pero la OMS ha priorizado como factores de riesgo a:

- El inicio de relaciones sexuales a edad temprana antes de los 18 años de edad.
- La mutiparidad como 3 o más embarazos a término.
- El bajo nivel de educación con menos de 5 años de estudio.
- El tabaquismo.
- Múltiples parejas sexuales, 2 o más parejas sexuales.
- Uso de métodos anticonceptivos hormonales por 10 o más años.
- Ausencia en la realización de Citología Cervical (PAP) previos.

A. INICIO DE RELACIONES SEXUALES.

El promedio de inicio de relaciones sexuales en nuestra población de estudio es de 18,6 años de edad, el promedio de edad en las mujeres del grupo de casos es de 17,9 años de edad y el promedio del grupo de mujeres controles es de 18,8 años de edad.

La tabla 4 muestra la relación entre el inicio de relaciones sexuales por grupos de edad y el resultado de PAP.

Los grupos de edad fueron agrupados en cuatro grupos, el primer grupo menores de 15 años, el segundo grupo entre 15 y 18 años, el tercer grupo entre 19 y 21 años y el cuarto grupo en mayores de 21 años. Se puede observar que aproximadamente el 62% (39 de 63) de las mujeres del grupo de casos ya tuvieron su primera relación sexual antes de los 18 años y el 90% (56 de 63) de las mujeres del grupo de los casos tuvieron su primera relación sexual antes de los 22 años. En el grupo de los controles se puede observar que el 61% (113 de 189) de las mujeres de este grupo ya tuvieron su primera relación sexual antes de los 18 años y el 83% (154 de 189) tuvieron su primera

relación sexual antes de los 22 años. Del total de las mujeres que participaron del estudio tenemos que el 60,3% (125 de 252) tuvieron su primera relación sexual antes de los 18 años y el 83,3% (210 de 252) tuvieron su primera relación sexual antes de los 22 años.

Tabla 4. Distribución por grupos de edad del inicio de la primera relación sexual en ambos grupos.

EDAD POR GRUPOS	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL	%
	63		189		252	
PROMEDIO DE EDAD.	17,9		18,8		18,6	
<15 años	4	6,35	14	8,99	18	7,14
15 a 18 años	35	55,56	99	52,38	134	53,17
19 a 21 años	17	26,98	41	21,69	58	23,01
> 21 años	7	11,11	35	16,93	42	16,67

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la tabla 5 muestra la relación entre el inicio de relaciones sexuales por grupos de edad y el resultado de PAP determinado por el OR y el χ^2 . En el grupo de menores de 15 años de edad se encontró un χ^2 0,26, $p=0,61$ por lo que no existe asociación entre el inicio de relaciones sexuales antes de los 15 años y la presencia de lesiones pre-cancerígenas. El OR de 1,429 con un intervalo de confianza (IC) de 0,361 – 5,656, por lo que el inicio de relaciones sexuales a edad temprana, antes de los 15 años es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, pero no es significativo.

En el grupo de edad de 15 a 18 años se encontró un χ^2 1,517, $p=0,218$ por lo que existe asociación entre el inicio de relaciones sexuales entre los 15 y 18 años y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, no significativo. El OR de 1,768 IC: 0,720 – 4,341, por lo que el inicio de relaciones sexuales a edad temprana, entre los 15 y 18 años de edad es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígeno, no significativo.

En el grupo de 19 a 21 años de edad se encontró un χ^2 1,573, $p=0,21$ por lo que existe asociación entre el inicio de relaciones sexuales entre los 19 a 21 años y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, no significativo. El OR de 2,073; IC: 0,771 – 5,574, por lo que el inicio de relaciones sexuales entre los 19 a 21 años es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato estadísticamente no significativo.

En el grupo de edad mayores de 21 años de edad se encontró un χ^2 1,867, $p=0,172$ por lo que existe asociación entre el inicio de relaciones sexuales después de los 21 años de edad y la presencia de lesiones pre-cancerígenas. El OR de 0,55; IC: 0,231 – 1,309, por lo que el inicio de relaciones sexuales después de los 21 años de edad no es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, al contrario es un factor protector contra las lesiones pre-cancerígenas, dato estadísticamente no significativo.

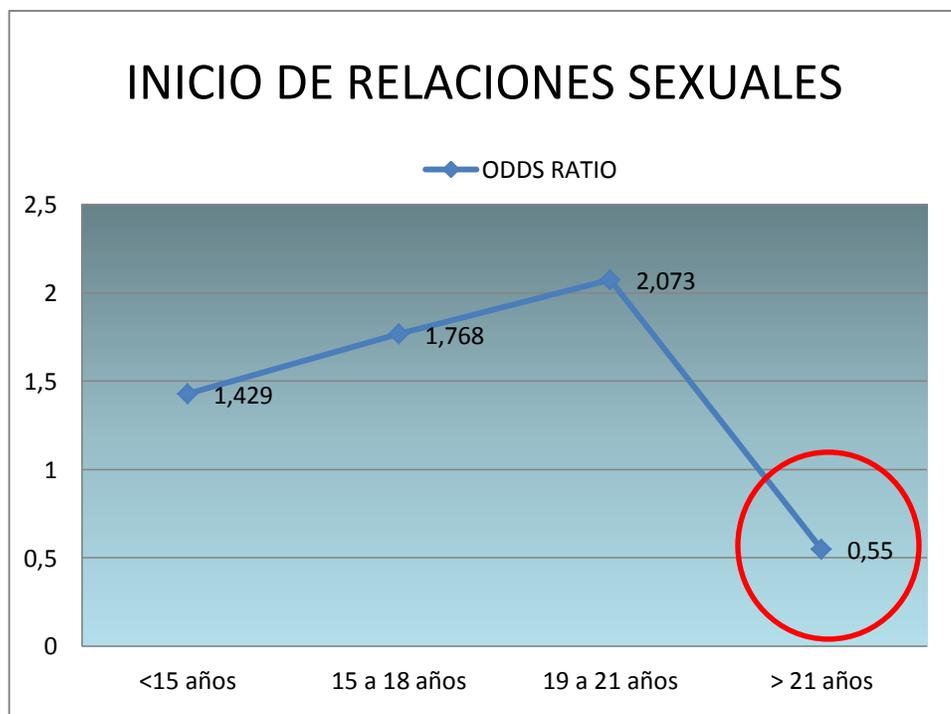
Tabla 5. Determinación del OR y χ^2 entre el inicio de relaciones sexuales por grupos de edad y el resultado de PAP.

EDAD POR GRUPOS	χ^2	p	OR	IC
<15 años	0,26	0,61	1,429	0,361-5,656
15 a 18 años	1,517	0,218	1,768	0,720-4,341
19 a 21 años	1,573	0,21	2,073	0,771-5,574
> 21 años	1,867	0,172	0,55	0,231-1,309

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la figura 2 se observa el comportamiento del OR y la edad de inicio de relaciones sexuales observándose que la edad de inicio de relaciones sexuales más de los 21 años es un factor protector.

Figura 2. Comportamiento del OR y la edad de inicio de relaciones sexuales.



Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

B. MULTIPARIDAD.

La multiparidad son los embarazos a término con nacido vivo durante el parto. En la tabla 6 se observa que el promedio de embarazos a término en la población de estudio es de 3,6, el promedio de embarazos en los casos es de 4,3 y en los controles es de 3,4 embarazos a término.

El porcentaje de mujeres PAP (+) nuligestas o con un o dos hijos nacidos vivos (casos) es de 27,01% (17 de 63) y el porcentaje de mujeres PAP (-) nuligestas o con un o dos hijos nacidos vivos (controles) es de 37,03% (70/189). Tenemos que 34,5% (87/252) de nuestra población de estudio tiene dos hijos o menos. El porcentaje de mujeres PAP (+) con más de 2 hijos nacidos vivos (casos) es de 73,02% (46 de 63) y el porcentaje de mujeres PAP (-) con más de 2 hijos nacidos vivos (controles) es de 63% (119/189). Tenemos que 65,5% (165/252) de nuestra población de estudio tiene más de 2 hijos nacidos vivos.

Tablas 6. Distribución y porcentaje de la multiparidad en ambos grupos.

MULTIPARIDAD	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL	%
	63		189		252	
PROMEDIO DE EMBARAZOS.	4,3		3,4		3,6	
NULIGESTA O UN HIJO.	7	11,11	25	13,23	32	12,7
DOS HIJOS.	10	15,9	45	23,8	55	21,8
TRES HIJOS.	14	22,22	51	27	65	25,8
CUATRO HIJOS.	9	14,3	30	15,9	39	15,5
CINCO O MAS HIJOS.	23	36,5	38	20,1	61	24,2

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la tabla 7 muestra la asociación entre la multiparidad y el resultado del PAP. En mujeres (casos) nuligestas o con un hijo nacido vivo se encontró un χ^2 0,191; $p=0,662$ por lo que podemos decir que no existe asociación entre no tener hijos o tener un hijo nacido vivo y la presencia de lesiones precancerígenas. El OR es de 0,82; IC: 0,336 – 1,999 por lo tanto el no tener hijos

o tener un hijo nacido vivo es un factor protector para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, pero no es significativo.

En mujeres con de 2 hijos nacidos vivos y el resultado del PAP encontramos un Chi^2 0,191; $p=0,662$ por lo que podemos decir que no existe asociación entre 2 gestaciones a término y la presencia de lesiones pre-cancerígenas. El OR es de 1,592; IC: 0,848 – 2,988 por lo tanto el tener dos hijos nacidos vivos es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, pero no es significativo.

La asociación entre la multiparidad de mujeres con 3 hijos nacidos vivos y el resultado del PAP se observa un Chi^2 2,112; $p=0,146$ por lo que podemos decir que existe asociación entre 3 gestaciones a término y la presencia de lesiones pre-cancerígenas. El OR es de 1,592; IC: 0,848 – 2,988 por lo tanto el tener 3 hijos nacidos vivos es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas dato no significativo.

La asociación entre la multiparidad de mujeres con 4 hijos nacidos vivos y el resultado del PAP tenemos un Chi^2 4,333 $p=0,037$ por lo que podemos decir que existe asociación entre 4 gestaciones a término y la presencia de lesiones pre-cancerígenas. El OR es de 1,837 con IC: 1,032 – 3,269 por lo tanto el tener 4 hijos nacidos vivos es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas dato significativo estadísticamente.

En la relación entre la multiparidad de mujeres con 5 hijos nacidos vivos o más y el resultado del PAP, se observa un Chi^2 6,929; $p=0,008$ por lo que podemos decir que existe asociación entre 5 gestaciones o más a término y la presencia de lesiones pre-cancerígenas. El OR es de 2,285 con un IC: 1,224 – 4,265 por lo tanto el tener 5 hijos nacidos vivos o más es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas dato estadísticamente significativo.

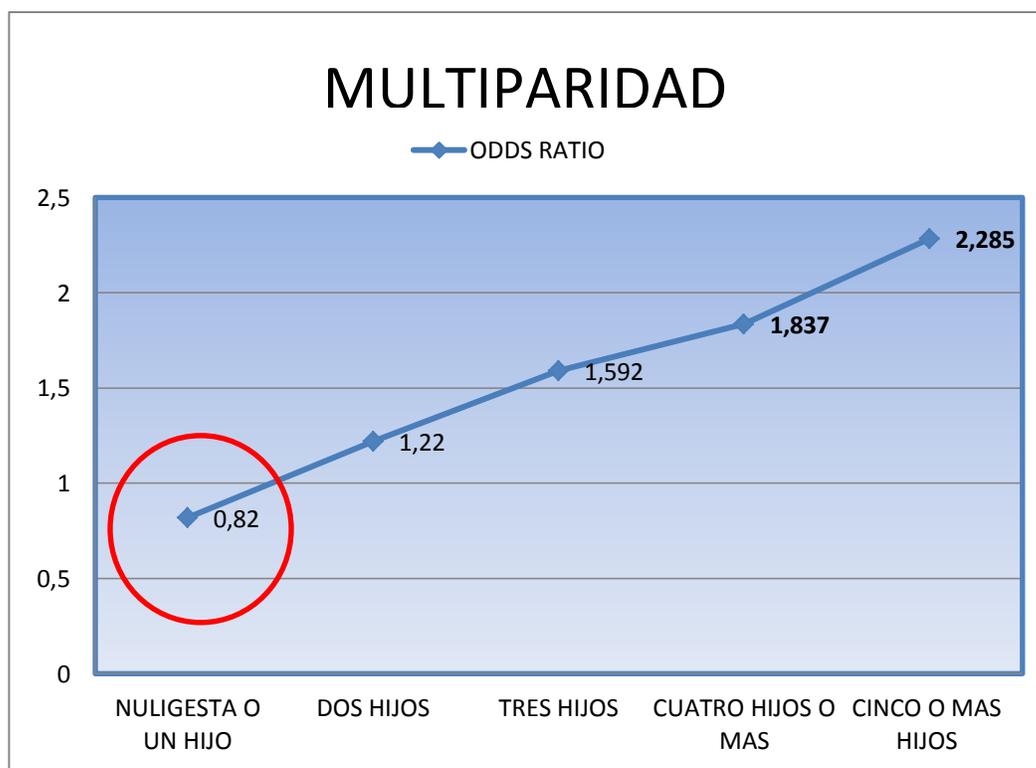
Tabla 7. Determinación del Chi² y OR entre la multiparidad y el resultado de PAP.

MULTIPARIDAD	Chi ²	p	OR	IC
NULIGESTA O UN HIJO	0,191	0,662	0,82	0,336-1,999
DOS HIJOS	0,191	0,662	1,22	0,5-2,974
TRES HIJOS	2,112	0,146	1,592	0,848-2,988
CUATRO HIJOS	4,333	0,037	1,837	1,032-3,269
CINCO O MAS HIJOS	6,929	0,008	2,285	1,224-4,265

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En resumen, viendo en la figura 3 el comportamiento del OR con relación a la multiparidad tenemos que se incrementa con el número de hijos.

Figura 3. Comportamiento del Odds Ratio y la multiparidad.



Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

C. NIVEL DE EDUCACIÓN.

El sistema de educación hace 30 años se clasificaba como nivel básico (con 5 años de estudio), nivel intermedio (con 3 años de estudio) y nivel medio (con 4 años de estudio) con un total de 12 años de estudio.

La tabla 8 tenemos la distribución y el porcentaje en las mujeres del estudio clasificadas en tres grupos el primer grupo son las mujeres que solo estudiaron 5 años o menos (lo que implica que solo asistieron a nivel básico), el segundo grupo son las mujeres que estudiaron 12 años

El grupo de las mujeres que estudiaron solo 5 años o menos, implica que solo asistieron a nivel básico, tenemos que el porcentaje de mujeres PAP (+) con 5 años o menos de nivel de educación (casos) es de 60,3% (38 de 63) y el porcentaje de mujeres PAP (-) con 5 años o menos de nivel de educación (controles) es de 47,6% (90/189). Tenemos que 50,8% (128/252) solo asistieron a nivel básico con solo 5 años o menos de nivel de educación. Aproximadamente la mitad deja el colegio o solo asiste a nivel básico, lo que correspondería a que solo saben leer y escribir.

En el grupo de las mujeres que estudiaron solo 12 años o menos y el resultado de PAP, tenemos que el porcentaje de PAP (+) con 12 años o menos de nivel de educación (casos) es de 96,8% (61 de 63) y el porcentaje de mujeres PAP (-) con 12 años o menos de nivel de educación (controles) es de 88,4% (167/189) por lo que el 11,6 (24/252) del total de casos y controles, solo tiene estudios a nivel superior (estudios a nivel técnico o a nivel universitario).

Tabla 8. Distribución y porcentaje del nivel de educación en ambos grupos.

NIVEL DE EDUCACIÓN	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL	%
	63		189		252	
5 AÑOS O MENOS	38	60,34	90	47,62	128	50,79
12 AÑOS O MENOS	23	36,51	77	40,74	100	39,68
MAS DE 12 AÑOS	2	3,2	22	11,64	24	9,52

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la tabla 9 muestra la asociación entre el nivel de educación y el resultado del PAP. Se determinó en el primer grupo (nivel de educación de 5 años o menos) un Chi^2 4,7530; $p=0,029$ por lo que podemos decir que existe asociación entre el nivel de educación con 5 o menos años de estudio y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente, el OR en este mismo grupo es de 4,644 con un IC: 1,040– 20,739 por lo tanto el tener 5 años de estudio o menos es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas dato estadísticamente significativo.

En el segundo grupo (con nivel de educación de 12 años o menos de estudio) y el resultado del PAP se determinó un Chi^2 2,587; $p=0,108$ por lo que podemos decir que existe asociación entre el nivel de educación con 12 o menos años de estudio y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente, el OR es este grupo es de 3,286 con un IC de 0,718 – 15,032 por lo tanto el tener 12 años de estudio o menos es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas pero no es significativo estadísticamente.

En el tercer grupo con nivel de educación de más de 12 años tenemos un Chi^2 3,93; $p=0,047$ y el OR de 0,249 con un IC de 0,057 – 1,090 por lo que tener más de 12 años es un factor protector para las lesiones pre-cancerígenas, datos no significativo estadísticamente.

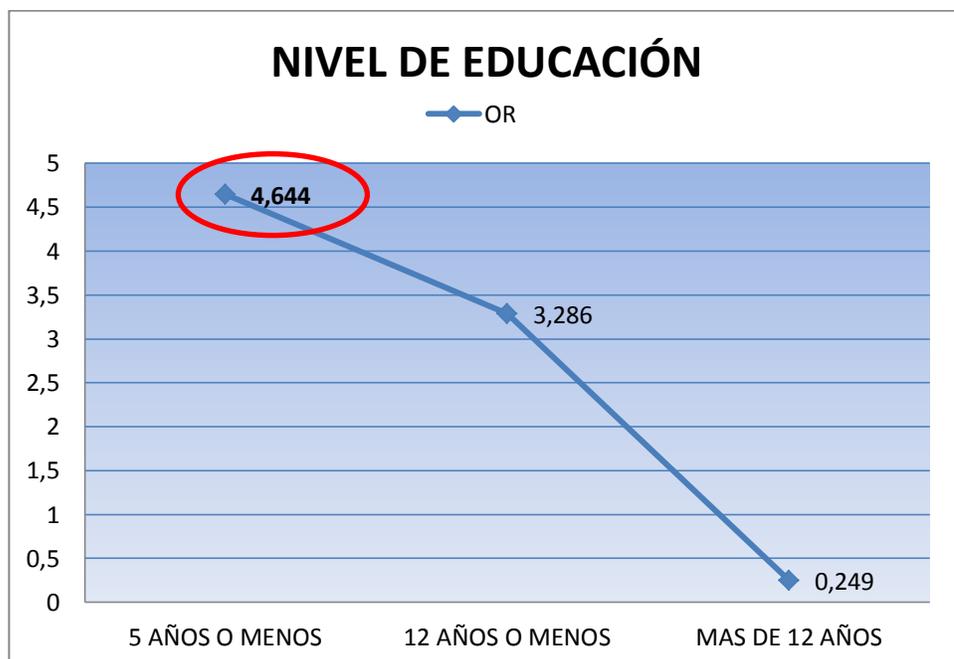
Tabla 9. Determinación del Chi² y OR entre el nivel de educación y el resultado de PAP.

NIVEL DE EDUCACIÓN	Chi ²	p	OR	IC
5 AÑOS O MENOS	4,753	0,029	4,644	1,040-20,739
12 AÑOS O MENOS	2,587	0,108	3,286	0,718-15,032
MAS DE 12 AÑOS	3,93	0,047	0,249	0,057-1,090

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la figura 4 tenemos un resumen del comportamiento del OR y el nivel de educación observándose que es mayor cuanto menos nivel de educación tienen.

Figura 4. Comportamiento del Odds Ratio y el nivel de educación.



Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

D. TABAQUISMO.

El consumo de tabaco está asociado al riesgo de cáncer cérvico uterino. En la tabla 10 se observa la distribución y el porcentaje en relación al consumo de tabaco, tenemos que las mujeres PAP (+) que fuman corresponde al 7,9 % (5/63) y el 92,06% (58/63) a mujeres que no fuman. Aproximadamente solo el 16% del total de las mujeres del estudio tienen el hábito de fumar.

Se determinó el χ^2 de 3,962; $p=0,047$ por lo que podemos decir que existe asociación entre el tabaquismo y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente. El OR es de 0,379; IC: 0,14 – 1,015 por lo tanto el tabaquismo no es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente.

Tabla 10. Distribución y porcentaje del tabaquismo en ambos grupos.

TABAQUISMO	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL	%
	63		189		252	
FUMA	5	7,9	35	18,52	40	15,87
NO FUMA	58	92.06	154	81,48	212	84,23

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

E. NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES DURANTE TODA LA VIDA.

El número de parejas es otro de los factores de riesgo para desarrollar lesiones pre-cancerígenas. En la tabla 11 se muestra la distribución y el porcentaje en ambos grupos se puede observar que en el grupo de mujeres con una pareja sexual con PAP (+) representa el 54% (34/63), en el segundo grupo de mujeres con PAP (-) representa el 57,7%. Por lo que más del 56% del total de la población estudiada tiene una pareja sexual. El grupo de riesgo (con 3 parejas o más) del grupo de mujeres con PAP (+) representa el 22,2% (14/63), en el grupo de mujeres con PAP (-) representa el 15,9% (30/189) y del total de mujeres de ese grupo de riesgo representa el 17,4% (44/252).

Tabla 11. Distribución y porcentaje del número de parejas en ambos grupos.

NÚMERO DE PAREJAS	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL	%
	63		189		252	
UNA PAREJA	34	54	109	57,7	143	56,75
2 PAREJAS	15	23,8	50	26,45	65	25,79
3 PAREJAS	8	12,7	17	9	25	9,9
4 O MAS PAREJAS	6	9,5	13	6,9	19	7,5

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la tabla 12 muestra la asociación entre el número de parejas durante toda su vida y el resultado del PAP. Encontrando en el primer grupo (mujeres con una sola pareja) un Chi^2 0,264; $p=0,607$ por lo que podemos decir que no existe asociación entre tener una pareja y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente. El OR en este grupo es de 0,607; IC: 0,485 – 1,527 por lo tanto tener más de una pareja sexual no es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, no significativo estadísticamente.

En el segundo grupo de mujeres con dos parejas se determinó un Chi^2 0,012; $p=0,912$ por lo que podemos decir que no existe asociación entre tener dos parejas y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo

estadísticamente, el OR en este grupo es de 0,962; IC: 0,481 – 1,925 por lo tanto tener dos parejas sexuales no es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo.

En el grupo de mujeres con tres parejas sexuales tenemos un Chi^2 0,768; $p=0,381$ por lo que podemos decir que no existe asociación entre tener 3 parejas y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente, el OR en este grupo es de 1,509; IC: 0,599 – 3,802 por lo tanto tener tres parejas sexuales es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente

En el grupo de mujeres con cuatro parejas sexuales o más tenemos un Chi^2 0,549, $p=0,459$ por lo que podemos decir que no existe asociación entre tener cuatro parejas o más y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente, el OR en este grupo es de 1,48; IC: 0,522 – 4,191 por lo tanto tener cuatro parejas sexuales o más es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente.

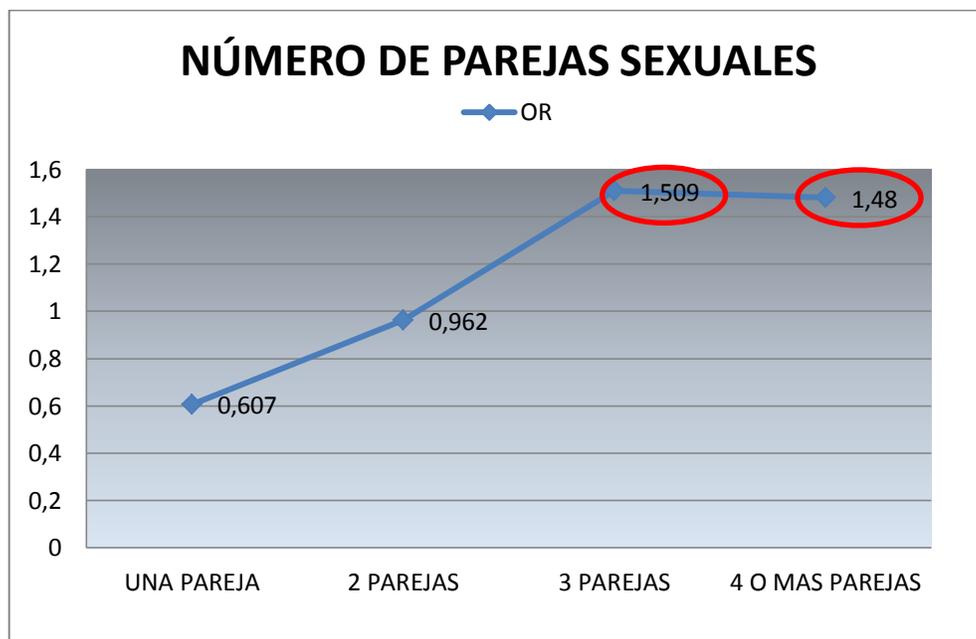
Tabla 12. Determinación del Chi^2 y OR entre el número de parejas sexuales y el resultado de PAP.

NUMERO DE PAREJAS	Chi^2	p	OR	IC
UNA PAREJA	0,264	0,607	0,607	0,485-1,527
2 PAREJAS	0,012	0,912	0,962	0,481-1,925
3 PAREJAS	0,768	0,381	1,509	0,599-3,802
4 O MAS PAREJAS	0,549	0,459	1,48	0,522-4,191

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la figura 5 se observa el comportamiento del OR y el número de parejas sexuales observándose que se incrementa con mayor número de parejas sexuales.

Figura 5. Comportamiento del Odds Ratio y el número de parejas sexuales.



Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

F. USO DE METODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.

En la tabla 13 tenemos que el 14,3% de las mujeres con PAP (+) usan hormonas como método anticonceptivo. Aproximadamente el 26% del grupo de mujeres PAP (-) usa como método anticonceptivo las hormonas. El 77% del total de las mujeres no usa este método anticonceptivo.

Tabla 13. Distribución y porcentaje del uso de métodos anticonceptivos hormonales (MACH) en ambos grupos.

METODO ANTI- CONCEPTIVO HORMONAL	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL	%
	63		189		252	
USA MACH	9	14,3	49	25,9	58	23
NO USA MACH	54	85,7	140	74,1	194	77

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

Se determinó la asociación entre el uso de métodos anticonceptivos hormonales y el resultado del PAP. Encontrando un χ^2 3,613; $p=0,057$ por lo que podemos decir que existe asociación entre el uso de métodos anticonceptivos hormonales y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente. El OR es de 0,476; IC: 0,219 – 1,036 por lo tanto el uso de métodos anticonceptivos hormonales no es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato estadísticamente no significativo.

G. AUSENCIA DE REALIZACIÓN DE CITOLOGIA CERVICAL PREVIOS.

La tabla 14 indica el porcentaje de las mujeres con la realización de PAP previos y el resultado de PAP. El porcentaje de mujeres PAP (+) que nunca se hicieron PAP previos (casos) es de 28,6% (18 de 63) y el porcentaje de mujeres PAP (-) que nunca se hicieron PAP previos (controles) es de 23,8% (45/189). Tenemos que 76,2% (189/252) de nuestra población de estudio se realizó uno o más PAP anteriormente.

Tabla 14. Distribución y porcentaje de la ausencia de citología cervical previos en ambos grupos.

NUMERO DE PAP REALIZADOS	CASOS	%	CONTROLES	%	TOTAL	%
	63		189		252	
NINGUNO	38	60,3	42	22,2	80	31,7
UN PAP	0	0	58	30,7	58	23
DOS PAP	14	22,2	35	18,5	49	19,4
TRES PAP	3	4,8	18	9,5	21	8,3
CUATRO O MAS PAP	8	12,7	36	19	44	17,5

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

Se determinó la asociación entre la ausencia de realización de PAP previos (nunca se realizó un examen citológico o solo se realizó un examen citológico) y el resultado del PAP. Encontrando un χ^2 31,647; $p=0,001$ por lo que podemos decir que existe asociación entre la ausencia de realización de PAP previos y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente. El OR es de 5,32; IC: 2,89 – 9,793 por lo tanto la ausencia de realización de PAP previos o solo un PAP es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente.

En la tabla 15 se muestra la asociación entre el número de PAP realizados y el resultado del PAP. Encontrando en el primer grupo (mujeres que nunca se realizaron un PAP anteriormente) un χ^2 10,456 $p=0,001$ por lo que podemos

decir que existe asociación entre no realizarse una citología cervical y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente. El OR en este grupo es de 4,071; IC: 1,684 – 9,844 por lo tanto tener no realizarse una citología cervical es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente.

En el segundo grupo de mujeres que se realizaron solo un PAP se determinó un Chi^2 11,443; $p=0,001$ por lo que podemos decir que existe asociación entre realizarse una sola citología cervical y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente, el OR en este grupo es de 1,22; IC: 1,063 – 1,405 por lo tanto realizarse una sola citología cervical es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente.

En el grupo de mujeres con dos PAP tenemos un Chi^2 1,386; $p=0,239$ por lo que podemos decir que existe asociación entre realizarse dos PAP y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente, el OR en este grupo es de 1,8 IC: 0,672 – 4,822 por lo tanto realizarse solo dos PAP es un factor de riesgo para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato no significativo estadísticamente

En el grupo de mujeres con cuatro o más PAP tenemos un Chi^2 31,647, $p=0,001$ por lo que podemos decir que existe asociación entre realizarse cuatro o más PAP y la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente, el OR en este grupo es de 0,188 IC: 0,102 – 0,346 por lo tanto tener cuatro o más citologías cervicales es un factor de protección para la presencia de lesiones pre-cancerígenas, dato significativo estadísticamente.

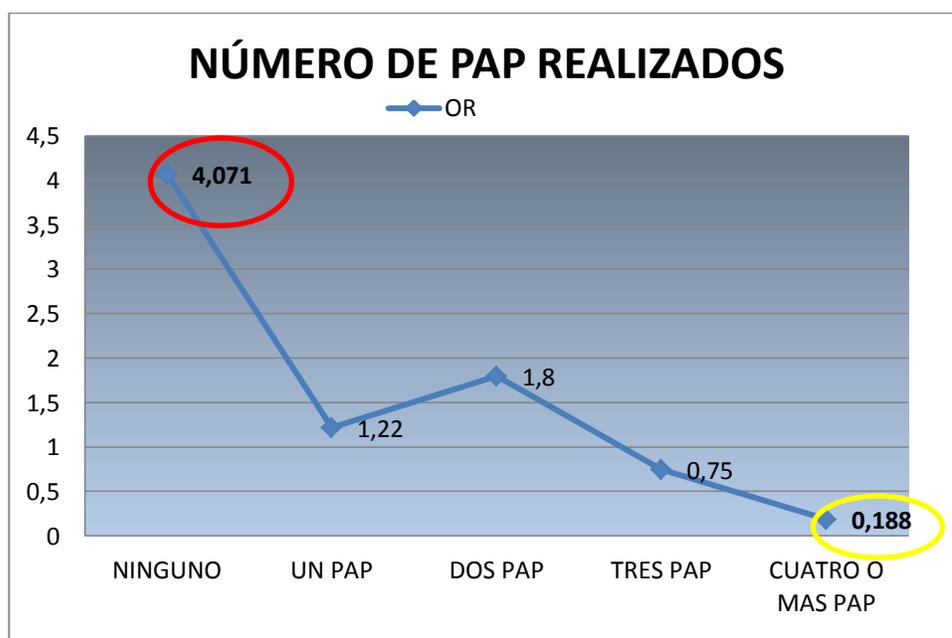
Tabla 15. Determinación del Chi² y OR entre la realización de PAP previos y el resultado de PAP.

NÚMERO DE PAP REALIZADOS	Chi ²	p	OR	IC
NINGUNO	10,456	0,001	4,071	1,684-9,844
UN PAP	11,443	0,001	1,22	1,063-1,405
DOS PAP	1,386	0,239	1,8	0,672-4,822
TRES PAP	0,153	0,695	0,75	0,177-3,173
CUATRO O MAS PAP	31,647	0	0,188	0,102-0,346

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la figura 6 tenemos en resumen del comportamiento del OR y el número de PAP realizados.

Figura 6. Comportamiento del Odds Ratio y el número de PAP realizados.



Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

En la tabla 16 se muestra y compara los Odds Ratio de otros estudios similares anteriores con el presente estudio observando datos parecidos.

Tabla 16. Comparación de los OR de varios estudios con el presente.*

FACTORES DE RIESGO PARA CACU	ESTUDIO LUHN P.		ESTUDIO ICESCC 2006		ESTUDIO ICESCC 2007		ESTUDIO SHIELDS S.		NUESTRO ESTUDIO	
	OR	IC	OR	IC	OR	IC	OR	IC	OR	IC
BAJO NIVEL DE ESCOLARIDAD MENOS DE 5 AÑOS	ND	ND	1&	0,83 - 1,2	1&		1		4,753	1,040 - 20,739
AUSENCIA EN REALIZACION DE PAP PREVIOS	5,49	3,68 - 8,19	1		1		1		4,071	1,684 - 9,844
MULTIPARIDAD (3 O MAS EMBARAZOS)	1,22	0,7 - 2,14	1,13	1,08 - 1,18	1,55	1,41 - 1,69	2,2	0,9 - 5,4	1,837(\$)	1,032 - 3,269
BAJO NIVEL DE ESCOLARIDAD MENOS DE 12 AÑOS	ND	ND	1,06	1 - 1,12	1,23	1,13 - 1,33	0,6	0,3 - 1,1	3,286	0,718 - 15,032
INICIO DE RELACIONES SEXUALES A EDAD TEMPRANA (ANTES 18 AÑOS)	1,38	0,87 - 2,16	1	0,91 - 1,10	1		1	0,6 - 1,7	1,768	0,720 - 4,341
NÚMERO DE PAREJAS (3 PAREJAS)	2,06 ¥	1,29 - 3,30	2,09	1,96 - 2,23	1,15	1,07 - 1,74	2,9	1,6 - 5,2	1,509	0,599 - 3,802
USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES POR 10 AÑOS O MAS	0,75	0,4 - 1,39	1,55	1,38 - 1,78	1,9	1,69 - 2,13	2,5	1,08 - 5,82	0,46	0,219 - 1,036
TABAQUISMO	1,67	1,15 - 2,43	1,46	1,32 - 1,61	1,22	1,13 - 1,33	ND	ND	0,379	0,14 - 1,015

Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

& Nivel de escolaridad menos de 10 años.

ND: no datos.

\$ En el estudio se determinó como Multiparidad a 4 embarazos o más

¥ 4 parejas o más.

XII. DISCUSIÓN.

En este estudio se utilizó una metodología de casos y controles para investigar los factores de riesgo que influyen en la presencia de lesiones pre-cancerígenas en mujeres mayores de 30 años de edad que asistieron a los establecimientos de segundo nivel de la Ciudad de El Alto, durante la campaña para la toma de citología cervical.

Al comparar la edad media de las mujeres con lesiones pre-cancerígenas (casos) tenemos que se encuentran aproximadamente cerca de la cuarta década, ya que esta patología es más frecuente entre la tercera y la cuarta década de vida en países en vías de desarrollo.^{157, 158, 159}

El principal factor de riesgo en el presente estudio es el bajo **nivel de educación** (se tomó como referencia 5 años de educación), encontrándose que aproximadamente el 50% de las mujeres incluidas en el estudio tiene 5 años o menos como nivel de escolaridad, en el estudio encontramos que es un factor de riesgo pero significativo con un OR 4,753 con un IC: 1,040– 20,739, otros estudios reportan que no es un factor de riesgo OR 1.^{146, 160}

También se determinó como factor de riesgo el nivel de educación tomando como parámetro 12 años de estudio considerando que correspondería a la culminación del colegio a nivel bachillerato (culminación del nivel primario, nivel intermedio y nivel medio) que son 12 años de estudio, el resultado del presente estudio determinó que es un factor de riesgo estadísticamente no significativo con un OR de 3,286 con un IC de 0,718 – 15,032, datos similares reportan otros investigadores OR 1,06 con un IC: 1 – 1,12 y otro estudio reporta un OR de 1,23 IC: 1,13–133, datos estadísticamente significativos.¹⁴⁶

En relación con la ausencia en la realización de citología cervical encontramos que es un factor de riesgo importante presente en las mujeres de la ciudad de

El Alto con un OR 4,071 y un IC: 1,684 – 9,844; otros estudios reportaron datos similares con un OR 5.49 con un IC de 3.68 – 8.19,¹⁴⁹ a diferencia de otros estudios que reportan un OR de 1.^{145, 146, 153.}

Las mujeres con cuatro o más embarazos representan cerca del 40%, hecho que posiblemente influye en los hallazgos, pues se observa una tendencia lineal de riesgo a partir del primer embarazo.

La multiparidad como factor de riesgo se refiere a 4 o más embarazos a término o nacidos vivos, encontrando en el estudio que este es un factor de riesgo estadísticamente significativo en las mujeres de la ciudad de El Alto siendo el OR 1,837 con un IC de 1,032 – 3,269 el riesgo se incrementa con el mayor número de embarazos a término. Datos similares reportan otros estudios que señalan como factor de riesgo la multiparidad con más 3 embarazos (OR 2.42 IC: 1.18 - 4.96).¹⁶¹ El estudio multicentrico realizado por la International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006 reporta como factor de riesgo 4 embarazos a término reportando un OR de 1.13 con un IC: 1.08–1.18, otro estudio reporta datos similares OR 1,55 (IC:1,41–1,69).¹⁴⁶ El estudio realizado en Uruguay por el Dr. Larrinaga reporta como factor de riesgo la multiparidad con más de 7 hijos. Una probable explicación se fundamenta en el hecho de que el embarazo provoca un estado de inmunosupresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a los agentes infecciosos. Se ha señalado que la neoplasia cervical aparece con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, zona donde el traumatismo obstétrico es más intenso, por lo que es plausible considerar al parto vaginal como un factor de riesgo de cáncer cervico-uterino.¹⁶² Por lo que se puede considerar la multiparidad vaginal como un factor de riesgo importante para la presencia de lesiones pre-cancerígenas.

Los resultados del presente estudio muestran que si bien el **inicio de relaciones sexuales** antes de los 18 años es un factor de riesgo también en la

ciudad de El Alto, dato no significativo estadísticamente como registra el OR 1,768 con un IC 0,720–4,341). En el estudio de la Doctora Luhn P. se obtuvo datos similares en el cual el inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años es un factor de riesgo estadísticamente no significativo (OR 1.38 con un IC: 0.87–2.16). Resultados de estudios similares publicados en International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006 reportando un OR 1 con un IC: 0,91 – 1,1. Otro estudio se reportó datos similares pero estadísticamente no significativo OR 0.87 con un IC: 0.54–1.41.¹⁴⁹

El inicio temprano de las relaciones sexuales se ha asociado, en numerosos estudios, con el incremento en el riesgo de padecer cáncer cervical: esa relación se ha explicado con base en la consideración de que la zona de transformación del epitelio cervical, la más proliferativa durante la pubertad y la adolescencia (el llamado "periodo vulnerable"), es especialmente susceptible a alteraciones que pueden ser inducidas por agentes transmitidos sexualmente, entre ellos el VPH. Lo anterior es congruente con la idea de que las infecciones por VPH durante la adolescencia tienen una probabilidad más alta de convertirse en infecciones crónicas y que implican un mayor riesgo de contraer cáncer cervical. Ese riesgo se reduce al postergar el inicio de las relaciones sexuales hasta los 21 años o más OR de 0.55 con un IC de 0,231 – 1,309.

En la mayoría de los trabajos mencionados la asociación entre un elevado número de compañeros sexuales y la aparición de cáncer cervical está presente debido a la mayor exposición a infección por VPH. **El número de parejas sexuales** es un factor de riesgo muy importante encontrando en el estudio como factor de riesgo tres o más parejas con un OR de 1,509 con un IC: 0,599 – 3,802, sin embargo, en este estudio esa asociación no fue estadísticamente significativa, debido quizás a que la información que dieron las participantes sobre el número de compañeros sexuales que han tenido es poco confiable, puesto que los datos fueron recolectados por distintas personas, en un marco tal vez no apropiado para responder de manera fiable a

dicha pregunta, y/o a que el número de compañeros sexuales aún sigue siendo un tema tabú en nuestra sociedad (donde la monogamia entre las mujeres suele ser muy importante), hecho que de alguna manera imposibilita evitar el sesgo de información al responder a dicha pregunta. Al contrario en otros estudio reportan como factor de riesgo el tener más de 3 parejas OR 2.9, IC: 1.6-5.2,¹⁵³ en otro estudio encontraron un OR 2.09 (1.96–2.23)¹⁴⁵ otro estudio reporto un OR 1,15 (IC: 1,07–1,74),¹⁴⁶ en el estudio realizado por la Dra Luhn más de 4 parejas sexuales es un importante factor de riesgo estadísticamente significativo. OR 2.06 con un IC de 1,29–3,30.¹⁴⁹

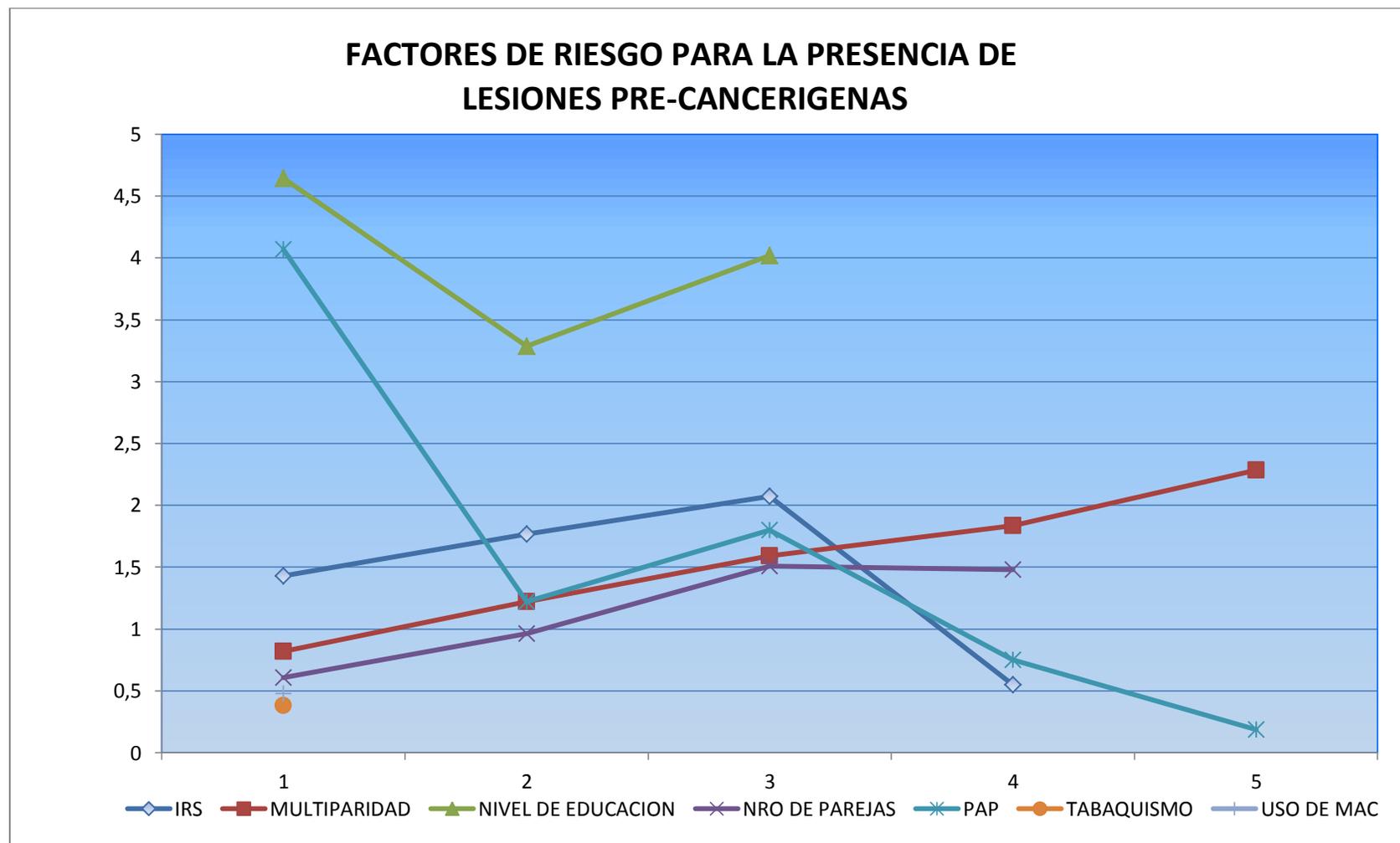
El **uso de anticonceptivos hormonales** es otro factor de riesgo determinado para la presencia de cáncer cervical debe ser más de 10 años o más duplicándose la probabilidad de CACU si el consumo es más de 10 años. En nuestro estudio no se determinó los años de consumo pero si el uso de estos anticonceptivos encontrándose que no es un factor de riesgo OR 0,46 con un IC: 0,219 – 1,036, este resultado estaría influenciado porque no se cuenta con el antecedente de los años de uso del anticonceptivo hormonal. Datos similares son reportados por Luhn et al, donde reportan que el uso de métodos anticonceptivos por 5 años o menos no es un factor de riesgo estadísticamente no significativo (OR 0.75 IC: 0.40–1.39), datos similares fueron reportados también por Shields T., et al 2004 (OR 0.7 con un IC: 0.4-1.3), pero este es un factor de riesgo significativo si se usa por el lapso de 10 años o más (OR 2.5 con un IC: 1.08–5.82). En el estudio realizado por International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer 2006 reportan un OR de 1,55 con un IC de 1,38–1,78, en el estudio del International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer 2007 reportan un OR de 1,9 con un IC 1,69 – 2,13, por lo que el uso de anticonceptivos hormonales por más de 10 años duplica el riesgo a padecer cáncer cervical.

Otro factor de riesgo estudiado en las mujeres que participaron en la campana en la ciudad de El Alto es el **tabaquismo** encontrándose que no existe

tabaquismo en la población de estudio ya que solo el 16% fuman. Por lo que podemos decir que el tabaquismo no es un factor de riesgo en la población de estudio OR 0,379 con un IC: 0,14 – 1,015. En el estudio realizado por el Centro del Cáncer Cervical Internacional en el año 2006 encontró que el hábito de fumar es un factor de riesgo estadísticamente significativo (OR 1,46; 95% IC: 1,32 – 1,61; $p < 0.001$) y se incrementa con el uso de mayor número de cigarrillos por día (OR 1.98 IC 1.78–2.21). En otro estudio, realizado también por el Centro del Cáncer Cervical Internacional en el año 2007, encontraron que el tabaquismo es un factor de riesgo estadísticamente significativo (OR de 1,22 con un IC de 1,13–1,33). Podemos concluir que en la ciudad de El Alto las mujeres no tienen el hábito de fumar como en otras ciudades más desarrolladas donde el estilo de vida es diferente. Ya que está claramente comprobada la asociación del hábito de fumar con cualquier tipo de cáncer no solo cervical.

En la figura 7 se muestra el comportamiento de todos los factores de riesgo estudiados.

Figura 7. Comportamiento del Odds ratio en todos los factores de riesgo estudiados.



Fuente. Elaboración realizada por la autora del estudio Dra. J. Deyni Torrez B.

XIII. CONCLUSIONES.

Como conclusiones del estudio realizado en las mujeres de 30 años o más en la ciudad de El Alto podemos decir que de los siete factores de riesgo determinados por la Organización Mundial de la Salud los significativos estadísticamente son el bajo nivel de educación (con solo 5 años o menos de estudio), seguido de la ausencia en la realización de citologías cervicales previas (nunca o solo una citología durante toda su vida) y la Multiparidad (cuatro hijos o más como factor de riesgo), factores que están influenciados por la cultura y la sociedad de la región donde se llevó a cabo el estudio.

El inicio de relaciones sexuales a edad temprana (antes de los 21 años), tabaquismo, el número de parejas sexuales (tres o más parejas sexuales) son factores de riesgo en nuestra población pero estadísticamente no significativo.

El uso de métodos anticonceptivos hormonales no es un factor de riesgo en nuestra población de estudio.

El promedio de edad del estudio fue de 39,4 años de edad.

La edad del inicio de relaciones sexuales en la población de estudio fue 18,6 años de edad, dato que posiblemente este disminuyendo con la globalización de la tecnología ya que el acceso a internet es más fácil y frecuente para los niños y jóvenes.

El promedio del número de hijos en la población de estudio es de 3,6 hijos nacidos vivos.

Más del 50% de la población de estudio solo sabe leer y escribir y aproximadamente solo el 10 % tiene acceso a educación universitaria

El 85% de nuestra población de estudio no tiene el hábito de fumar.

Más del 50% de nuestra población de estudio es monogamia.

El estudio de factores de riesgo para lesiones precancerígenas cérvico uterinas en una muestra de mujeres de la ciudad de El Alto hizo evidente que las que han tenido bajo nivel de educación, falta de prevención a través de citologías anuales y alta paridad (cuatro hijos o más) constituyen una subpoblación con mayor riesgo de presentar lesiones pre-cancerígenas. Asimismo, la información que se obtuvo para realizar este estudio es relevante, ya que proporciona una base para la identificación de mujeres de alto riesgo, misma que debe utilizarse para replantear el Programa de Prevención y Control del Cáncer Cérvico uterino en nuestro país.

Independientemente del ambiente socioeconómico cultural de la población estudiada los factores de riesgo han mostrado variabilidad entre los estudios pero el común denominador de todos los estudios es no realizarse citologías (PAP).

XIV. RECOMENDACIONES.

La prevención del cáncer cervical es un derecho humano, actualmente no solo basta la prevención con las pruebas de tamizaje, muchos países están incorporando nuevas estrategias para la prevención dentro de sus Sistemas o Planes de Salud de lucha contra el cáncer de cuello uterino por medio de otras estrategias en la prevención primaria como ser la vacuna contra el virus papiloma humano y la prevención secundaria por medio de la prueba de tamizaje para la detección del DNA del virus del papiloma humano, que en el primer caso reducirá la incidencia de lesiones precursoras y por ende del cáncer de cuello uterino, y la segunda no solo apoya en la detección de lesiones si no en la identificación de mujeres a riesgo inmediato.

El escenario actual del cáncer de cuello uterino muestra que tenemos la incidencia más alta de cáncer en Latinoamérica, además tenemos la incidencia más alta de cáncer en la región, siendo el cáncer mas prevenible tenemos una tasa muy alta que expresa la baja calidad de acceso al sistema de salud, es el cáncer de la inequidad y de la desigualdad, y más aún de una desigualdad de género.

Muchas acciones han mostrado que no tienen resultado si se las hace aisladamente y cuando no existe gestión de un proceso, los países que han reducido la incidencia de cáncer lo han hecho independientemente de la estrategia cuando tienen un programa de prevención sino cuando además se cumple con los esquemas de tamizaje, uno es dependiente de los prestadores de servicios y en este caso el estado y el otro depende de la población.

Por lo que las recomendaciones van dirigidas a la creación de un programa de prevención y al reforzamiento a que la población cumpla con los esquemas de tamizaje acudiendo a sus visitas programadas a los servicios de salud.

Los estudios muestran que independientemente del factor de riesgo o condicionante que tenga la mujer, si acude a que se le realice las pruebas de tamizaje cuando se le es indicada, su riesgo a tener cáncer es 2,5 veces menor a la de una mujer que no cumple con los esquemas y que no tenga los factores de riesgo, y una mujer tiene 5 veces más riesgo de tener cáncer si no hay un programa organizado de control de cáncer.

Como se ve en los resultados del estudio los factores de riesgo en la población encuestada no tienen diferencia significativa de otros estudios exceptuando la multiparidad, por lo que se recomienda que mujeres mayores de 25 años que tengan más de 2 hijos tiene que tener un esquema diferente en la frecuencia de sus tomas de prueba de PAP y en la disminución del intervalo entre estas pruebas así estos controles más periódicos nos permitirán detectar oportunamente lesiones precursoras.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

¹ GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. 2012. <http://globocan.iarc.fr>.

² SNIS. Sistema Nacional de Información en Salud. Ministerio de Salud y deportes Bolivia. 2008.

³ SNIS. Sistema Nacional de Información en Salud. Ministerio de Salud y deportes Bolivia. 2010.

⁴ Muñoz N., Castellsague X., Gonzalez A. and Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*,2006. 24(53): 1-10.

⁵ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 30/Dec./2013.

⁶ GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. 2012. <http://globocan.iarc.fr>.

⁷ Arrossi S, Sankaranarayanan R, Maxwell Parkin D. Incidence and mortality.

⁸ Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2).

⁹ Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008;5(6): 132.

¹⁰ Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011), Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61: 69–90.

-
- ¹¹ ENDSA. Encuesta Nacional de Salud 2008.
- ¹² Gillison M.L., Koch K., Capone R., Spafford M., Westra W, Wu L., Zahurak L., Daniel R., Viglione M., Symer D., Shah K., and Sidransky D. 2000. Evidence for a causal association between human papilloma virus and a subset of head and neck cancers. *J.Natl.CancerInst.* 92:709–720.
- ¹³ vanHouten, V.M., P.J.Snijders, M.W.vandenBrekel, J.A.Kummer, C.J. Meijer, F.Denkens, L.E.Smeele, G.B.Snow, and R.H.Brakenhoff. 2001. Biological evidence that human papiloma viruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int.J.Cancer* 93:232–235.
- ¹⁴ Clifford G. et al. *Vaccine* 2006, 24 (S3): 26-34.
- ¹⁵ Solidoro AAS. Cáncer del Cuello Uterino. *Tratamiento Médico del Cáncer* 1983: 135-142.
- ¹⁶ Delgado C. Papiloma Virus y el Cáncer Cervical. *ActaCancerológica* 1993;33(3):25-32.
- ¹⁷ Staff A. Cervical Intraepithelial Neoplasia. In: *The Linde's Operative Gynecology Sevent Edition* 1992:1141-1160, Thompson JD and Rock JA (eds).
- ¹⁸ Cáceres G E. Cáncer y Pobreza. *Acta Cancerológica* 1993;33 (3):2-3.
- ¹⁹ Ville LL. Epidemiología y Evolución de los Papiloma Virus Humano. *Acta Cancerológica* 1993;33 (3): 33-18.
- ²⁰ Novak ER and Woodruff JD. Carcinoma of the Cervix. In: *Novak's Gynecology and Obstetrics Pathology with Clinical and Endocrine Relation* 1995:97-140.

-
- ²¹ Restrepo HE, Gonzáles J, Roberto E y Col. Epidemiología y Control del Cáncer del Cuello Uterino en América Latinay El Caribe. Bol. Sanit. Panam 1987,102(6):578-590.
- ²² Organización Mundial de la Salud. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization 2008.
- ²³ Fink DJ. Cancer of the Cerviz. In Guidelines for the Cancer Related Checkup. 1991:24-29, American Cancer Society.
- ²⁴ Coppleson M. Can Papanicolaou and the Public Purse Keep up? Med J of Australia. 1985;143:328-329.
- ²⁵ Fetherson WC. False Negative Cytology in Invasive Cancer of the Cervix.ClinObstet Gynecol.1983;25 (4):929-937.
- ²⁶ Padilla TA. Algunos Perfiles de la Mujer Peruana. Acta Cancerológica. 1993::42(2):4-8.
- ²⁷ Sierra R y Barrantes R. Cáncer, Mortalidad e Incidencia en Costa Rica. Bol. Sanit, Panam. 1986:101(2):124-162.
- ²⁸ Russel AH, Abderson M, Walter J, et al. The Integration of Computed Tomography and Magnetic Imaging in Treatment Planning for Gynecologic Cancer. Clin Obstet Gynecol. 1992(1):55-72.
- ²⁹ Organización Panamericana de la Salud. El Control de las Enfermedades Trasmisibles en el Hombre. Publicación Científica: de la OPS N° 538. 1992:369-370; 377-378.
- ³⁰ Sierra R, Barrantes R y Fuster F. Mortalidad por Cáncer del Cuello Uterino en Costa Rica. Acta Médica de Costa Rica.1985:57-61.

-
- ³¹ Koss LG. The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection. JAMA 1989;261:737-743.
- ³² Imachi M, Tsukaoto N, Kinoshita S, et al: Skin Metastasis from Carcinoma of the Cervix. GynecolOncol 1993; 48(3):349-354.
- ³³ Millar BE, Flax SD, Arheart K, et al. The Presentation of the Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. Cancer 1993; 72(4):1281-1285.
- ³⁴ Curtin JP and Morrow P. Therapy of Patients with Positive Nodes. ClinObstetGynecol 1990;33 (4):883-888.
- ³⁵ Photopulos GJ. Surgery and Radiation for Early Cervical Cancer. ClinObstetGynecol 1992,33 (4):872-882.
- ³⁶ Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):607-15.
- ³⁷ De Williers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27.
- ³⁸ Stanley MA. HPV vaccines: prospects for eradicating cervical cancer. J Fam Plann Reprod Health Care 2004; 30(4): 213-215.
- ³⁹ Diestro Tejada M. D., Serrano Velasco M., GÚmez-Pastrana Nieto F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). Oncología, 2007; 30 (2):42-59.
- ⁴⁰ Smotkin D. Human Papilloma Virus Infection of the Vagina. Obstet Gynecol. 1993;36 (1):1888-194.
- ⁴¹ Champion ML. Clinical Manifestation and Natural History of Human Genital Human Papilloma Virus Infection. ObstetGynecol NA 1987;14 (2):363-388.

-
- ⁴² Reid R, Greenberg M, Jensen AB, et al. Sexually Transmitted Papilloma Virus Infection. The Anatomic Distribution and Pathology Grade of Neoplastic Lesions Associated with Different Viral Types. *Am J ObstetGynecol* 1987; 156 (1):212-222.
- ⁴³ Becker TM, Stone KM and Alexander ER. Genital Papilloma Virus Infection. *Obstet Gynecol.NA* 1987;14 (2):389-396.
- ⁴⁴ Skinner G. Viral Infection. In: *The Cervix*. Jordan and Singer eds.1976:269-281.
- ⁴⁵ Reid R. Human Papilloma Virus Infection.*ObstetGynecol of NA* 1987;32 (2):407-429.
- ⁴⁶ Guinan ME, Wolinsky SM and Reichman RC.Epidemiology of Genital Herpes Simplex Virus Infection. *Epidemiology Review* 1985;7:127-146.
- ⁴⁷ Bauer HM, Ting Y, Gree CE, et al. Genital Human Papilloma Virus Infection in Female University Student as Determinated by PCR Based Method. *JAMA* 1991;265 (4):472-477.
- ⁴⁸ Ferenczy A. HPV-Associated. Lessions in Pregnancy and their Clinical Implication.*ClinObstetGynecol* 1989;32 (1): 230-236.
- ⁴⁹ Kashima H and Shah K. Recurrent Respiratory Papilloma Virus.*Obstet Gynecol*. 1987.
- ⁵⁰ Meisels A and Morin C. Human Papilloma Virus and Cancer of the Uterine Cervix.*Gynecol Oncology* 1981;12:2111-2123.
- ⁵¹ Meisels A and Morin C. Problem in Cytological.Screening from Condylomatous of the Cervix.*ClinObstetGynaecol* 1985;12 (1):53-77.

-
- ⁵² IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, human papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006.
- ⁵³ Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med Aug 2003;127(8):930–4.
- ⁵⁴ Braaten Kari P., Laufer Marc R. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. Rev Obstet Gynecol. 2008;1(1):2-10
- ⁵⁵ Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012 Nov 20;30Suppl 5:F12-23.
- ⁵⁶ Bosch X., Burchell A., Schiffman M., Giuliano A., Sanjose S., Bruni L., Tortolero –Luna G., Kruger S., Munoz N. Epidemiology and Natural History of Human Papilloma virus Infections and Type -Specific Implications in Cervical Neoplasia. Vaccine 26S (2008) K1–K16.
- ⁵⁷ Organización Mundial de la Salud 2007.
- ⁵⁸ Moscicki A.B, Schiffman M., Burchell E., Albero G., Giuliano A., Goodman M, Kjaer S., Palefsky J., Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers, Vaccine, 2006 Volume 30, S5, F24-F33.
- ⁵⁹ Hebner C. Laimins L. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Reviews in Medical Virology, 2006. Volume 16, Number 2.
- ⁶⁰ Carter JJ., Koutsky LA., Hughes JP., Lee SK., Kuypers J., Kiviat N., et al., et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000; 181: 1911-9.

⁶¹ Rockville Md. Centers for Disease Control and Prevention.: CDC National Prevention Information Network; 2004.

⁶² Levine AJ, Harper J, Hilborne N; et al. HPV and the Risk of Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix in Young Women. Am J ClinPathol 1993;100 (1):6-11.

⁶³ Osborne NG and Adelson MD. Herpes Simplex and Human Papilloma Virus Infection: Controversy over Obstetrics Management. Clin Obstet Gynecol 1991;33 (4):801-811.

⁶⁴ Draka M, Medlay G and Mitchell H. Cytologic Detection of Human Papilloma Virus Infection. ObstetGynecol of NA 1987;14 (2):431-469.

⁶⁵ Palefsky J.M., Gillison ML., Strickler HD, HPV vaccines in immunocompromised women and men. Vaccine Volume 24, Supplement 3, 21 August 2006, Pages S140–S146

⁶⁶ Rosemberg SK. Greenberg MD and Reid R. Sexually Transmitted Papilloma Virus Infection in Men. ObstetGynecol of NA 1987;14 (2):495-512.

⁶⁷ Galdós HR: Aspectos Colposcópicos de la Infección " PAPILOMA VIRUS HUMANO" en el Tracto Genital Femenino: Acta Cancerológica 1993;33 (3):19-24.

⁶⁸ Ferenczy A. Laser Treatment of Genital Human Virus Infection in the Male Patients. Obstetric Gynecology of NA 1991; 18 (3):525-535.

⁶⁹ Becker TM and Larsen SA. Genital Wart Infection: Another Sexual Plague? Diagnostic Medicine 1984, Sept.

⁷⁰ Rohan T, Mann V, McLaughlin J, et al. PCR Detected Genital Papilloma Virus Infection: Prevalence and Association with Risk Factors for Cervical Cancer. *JN int. J Cáncer* 1991; 49 (6):856-860.

⁷¹ Clifford G M, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders P J, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papilloma virus types in cytologically normal women International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366(9490):991–8.

⁷² Butler EB and Stanbridge CM. Condilomatous Lesions of the lower Female Genital Tract. *Clin Obstet Gynaecol* 1984;11 (1):171-185.

⁷³ Lacey CH. A Look at the Current Literature. *Papilloma Virus Report* 1992;3 (2):139.

⁷⁴ Coppleson M. Colposcopic Features of Papilloma Virus Infection and Premalignancy in the Female Lower Genital Tract. *ObstetGynecol of NA* 1987; 14 (4):471-494.

⁷⁵ Rotkin ID. A Comparison Review of Key Epidemiological Studies in Cervical Cancer Related to Current Search for Transmissible Agents. *Cancer Research* 1973; 33:1353-1369.

⁷⁶ Roy M, Morin C, Casas CM, et al. Human Papilloma Virus and Cervical Lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1993;26 (4):949-967

⁷⁷ Page HS and Asire AJ: Uterine Cervix. In: *Cancer Rates and Risk*. USA Department of Health and Human Service, Public Health Service National Institute of Health. NIH Publication 1985 N° 85- 691.

⁷⁸ American Cancer Society. *Cancer, Facts and Figure* 1992.

⁷⁹ Lambert B, Morkset K, et al. An Etiology Survey of Clinical Factor in Cervical Intraepithelial Neoplasia: Transverse Retrospective Study. *J Reprod Med* 1980;24:2631.

⁸⁰ Richard RM. Causes and Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: *Cancer* 1987; 1951-1959.

⁸¹ Winer RL., Lee S., Hughes JP., Adam DE., Kiviat NB and Koutsky A. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am. J. Epidemiol.* (2003) 157 (3):218-226.

⁸² Wright VC and Riopelle MA: Age at the Time of First Intercourse. Chronologic Age as a Basis for PAP Smear Screening. *CMA J* 1982;127:127-131.

⁸³ Akwara P.A., Nyovani, J., & Hinde, A. (2003) Perception of Risk of HIV/AIDS and Sexual Behavior in Kenya. Cambridge University Press, United Kingdom.

⁸⁴ Kessler III. Epidemiology Aspect of Uterine Cervix Cancer. In: Sciarra's Gynecology and Obstetrics 1984; Vol 4 chapter 1.B

⁸⁵ Reid BL. The Causation of the Cervical Cancer. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12 (1):1-18.

⁸⁶ Meisels A, Morin C, and Casas CM. Lesions of the Uterine Cervix Associated with Papilloma Virus and their Clinical Consequences. *Advances in Clinical Cytology* 1982; Vol 2 chapter 1:1-30.

⁸⁷ Meisels A, Morin C, Casas CM, et al. Human Papilloma Virus (HPV) Venereal Infection and Gynecology Cancer. *Pathology Annual* 1983; Vol 2;18:277-293.

⁸⁸ Barber HRK. Cervical Cancer. I: Gynecology Oncology. L McGowan ed 1978:202-215.

-
- ⁸⁹ Delgado C. Papiloma Virus y el Cáncer Cervical. Acta Cancerológica 1993;33(3):25-32.
- ⁹⁰ Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanarhan T, et al. Visual Inspection of the Uretine Cervix after the Application of Acetic Acid in the Detection of Cervical Carcinoma and. Its Precursors. Cancer 1998; 83:2150-8.
- ⁹¹ Jeffcoate Sir N. Tumor of the Cervix Uterine.In. Principles of Gynaecology. 1979:447-471.B
- ⁹² Nacional Cancer Institute. Cancer Statistics Review 1973-1987: I.12-I.13. US Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institute of Health NIH Publication.1990 N° 90-2789.
- ⁹³ Goldie SJ, Gaffiken L, Fierbert J, Tobar A, Levin C, Matre C and Wright T. Cost – effectiveness of cervical cancer screening in five developing contries. New England Journal of Medicine. 2005. 353: 21, 58 – 68.
- ⁹⁴ Gatune JW and Nyamongo I.K. An ethnographic study of cervical cancer among women in rural Kenia: is there a folk causal model?. International Journal of Gynecology Cancer. 2005.15:1049 – 1059.
- ⁹⁵ Richard RM and Barron BA.Screening for Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia. Cancer 1981;47 (suppl):1176-1181.
- ⁹⁶ Marshall JR Graham S, Ryers T, et al. Diet and Cigarette Smoking.and Cervical Cancer.JNCI 1983;70 (5):847-851.
- ⁹⁷ Lazcano EC, Rojas MS, López MP, et al. Reproductive Risk Factors and Uterine Cerviz Cancer in Mexico City.Salud Public Mex 1993;35 (1):65-73.
- ⁹⁸ Singer A. Cervical Epithelio During Puberty and Adolescent. In: The Cervix. 1976, Jordan and Singer eds: 87-104.

-
- ⁹⁹ Guerrero AI. Modelo de Estudio de Prevalencia de la Infección por el Papiloma Virus Humano en una Población Asintomática. Acta Cancerológica 1993: 33-41.
- ¹⁰⁰ Santos OC. Infección a Papiloma Virus Humano y Cáncer de Cerviz- Estado Actual de la Investigación. Acta Cancerológica 1993;33 (3):9-12.
- ¹⁰¹ McCann MF, Irwind DM, Walton LA, et al. Nicotina and Cotinine in the Cervical Mucus of Smokers, Passive Smokers and Nonsmokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992;1 (2):125.129.
- ¹⁰² Greenberg ER, Veseey M, McPherson K, et al. Cigarette Smoking and Cancer of the Cervix. Brit J Cancer 1985; 51:139-141.
- ¹⁰³ Clark EA, Morgan RW and Newman AM. Smoking as a Risk Factor in Cancer of the Cervix: Aditonal Evidence from a Case Control Study. Am J Epidemiology 1982;115 (1):59-65.
- ¹⁰⁴ Spitz MR, Sider JG, Schantz SP, et al. Association Between .Malignancies of the Upper Aerodigestive Tract and Uterine Cervix. Head Neck 1992; 14 (5):347-351.
- ¹⁰⁵ Maccato M. Herpes in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1993;36 (4):869-877.
- ¹⁰⁶ Bair PJ. Part II: The Role of Human Papilloma Virus. ClinObstetGynaecol 1985;12 (1):19-32.
- ¹⁰⁷ Smith JS., Herrero R., Bosetti C., Muñoz, N.,Bosch FX., Eluf Neto J. Herpes siplex virus – 2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2002, 94 (21), 1604 – 13.
- ¹⁰⁸ Smith JS., Bosetti C., Muñoz N., Herrero R., Bosch FX., Eluf Neto J. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the

IARC multicentric case-control study. *International Journal of cancer*. 2004, 111(3), 431-9.

¹⁰⁹ Strickler HD., Burk RD., Fazzari M., Anastos K., Minkoff H., Massad S., Half C., Bacon M., Levine A., Watts DH., Silverberg MJ., Xue X., Schelecht NF., Melnick S., and Palefsky JM. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005, 97:577-586.

¹¹⁰ Yamada R., Sasagawa T., Kirumbi L., Kingoro A., Karanja D., Kiptoo M., Nakitareg., Ichimura H., and Inoure M.; Human papilloma infection and cervical abnormalities in Nairobi, Kenya, an area with a high prevalence of human immunodeficiency virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2008, 80: 847-855.

¹¹¹ Moodley JR., Hoffman M., Carrara H., Allan B., Cooper D., Rosenberg L., Denny L., Shapiro S., and Williamson A. (2006); HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer*, 6: 135.

¹¹² Frisch M., Biggar RJ., and Goedert JJ., (2000); Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of National Cancer Institute*, 92: 1500-10.

¹¹³ Dwyer D and Cunningham AL. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7 (1):75-105.

¹¹⁴ Gichangi P., Bwayo J., Estambale B., De Vuyst H., Ojwang S., Rogo K., Abwao H., and Temmerman M. (2003); Impact of HIV infection on invasive cervical cancer in Kenyan women. *AIDS*, 17:1963 – 1968.

- ¹¹⁵ Ho, G. Y., Studentsov, Y. Y., Bierman, R., & Burk, R. D. (2004). Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 13(1), 110-116.
- ¹¹⁶ Stern, P. L. (2005). Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *Journal of clinicalvirology*, 32, 72-81.
- ¹¹⁷ Hertst AL: The Bethesda System for Cervical Vaginal Citology Diagnosis. *ClinObstetGynecol* 1992;35 (1):22-27.
- ¹¹⁸ Hakama M and Penttinen J. Epidemiological Evidence for Two Component of Cervical Cancer. *Brit J ObstetGynaecol* 1981;88 (3):209-215.
- ¹¹⁹ Walker EM, Hare MJ and Cooper F. Retrospective Review of Cervical Cytology in Women Development Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Brit J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 1087-1091.
- ¹²⁰ Anderson MC. The Pathalogy of Cervical Cancer, *ClinObstetGynaecol* 1985;12 (1):87-119.
- ¹²¹ Schlecht N., Platt R., Duarte-Franco E., Costa M., Sobrinho J., Prado J., Ferenczy A., Rohan T., Villa L., Franco E. Human Papillomavirus Infection and Time to Progression and Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95, No. 17, September 3, 2003.
- ¹²² Frappart L., Fontanière B., Lucas E., Sankaranarayanan, R. (2004). *Histopathology and Cytopathology of the Uterine Cervix*. IARC. Atlas digital.
- ¹²³ Prendiville W, Davies P. (2004). *The Human Papillomavirus. En: The Health Professionals HPV Handbook: Human papillomavirus and cervical cancer.* Prendiville W., Davis P. Ed. Oxford: Taylor and Francis. pp: 11-26.

- ¹²⁴ Schiller J.T., Davies P. (2004). Delivering on the promise: HPV vaccine and Cervical cancer. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2:343-347.
- ¹²⁵ Y van der Graaf, False negative rate in cervical cytology. *J Clin Pathol* 1987;40:438-442 doi:10.1136/jcp.40.4.438
- ¹²⁶ Cuzick J., Arbyn M., Sankaranarayanan R., Tsu V., Ronco G., Mayrand M., Dillner J. and Meijer C. (2008); Overview of human papiloma based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*, 26 S: K29-K41.
- ¹²⁷ Plan nacional de prevención, control y seguimiento de Cáncer de cuello uterino Bolivia (2009 – 2015).
- ¹²⁸ Sankaranarayanan R, Wesley R. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. IARC Technical Publication No.41. Lyon: IARC, 2003.
- ¹²⁹ Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen* 2005;12(3):142-149.
- ¹³⁰ Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer* 2007;121(4):796-802.
- ¹³¹ Murillo R, Luna J, Gamboa O, Osorio E, Bonilla J, Cendales R. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109(3):230-234.

- ¹³² Perez-Cruz E, Winkler JL, Velasco-Mondragon E, Salmeron-Castro J, Garcia F, Davis-Tsu V, et al. [Screening and follow-up for cervical cancer prevention in rural Mexico using visual inspection]. *Salud Publica Mex* 2005;47(1):39-48.
- ¹³³ Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R, et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bull World Health Organ* 2005;83(3):186-194.
- ¹³⁴ Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2007;370(9585):398-406.
- ¹³⁵ Lowndes, C. M. (2006). Vaccines for cervical cancer. *Epidemiology and infection*, 134(01), 1-12.
- ¹³⁶ Koutsky, L. A., Ault, K. A., Wheeler, C. M., Brown, D. R., Barr, E., Alvarez, F. B., & Jansen, K. U. (2002). A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 347(21), 1645-1651.
- ¹³⁷ Zhou J., Sun XY, Stenzel DJ., Frazer JH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185: 251-7.
- ¹³⁸ Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2007, vol. 84 (15); 2007. p. 118–31.
- ¹³⁹ Lock SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6: 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118(5):2135–45.

- ¹⁴⁰ Romanowski B. Long term protection against cervical cancer infection with the human papilloma virus. *Hum Vaccines* 2011;7(2):161–9.
- ¹⁴¹ Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6: 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118(5):2135–45.
- ¹⁴² Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931–9.
- ¹⁴³ LaMontagne, D. Scott, et al. "Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine among girls 11 to 13 years of age vaccinated using alternative dosing schedules: results 29 to 32 months after third dose." *Journal of Infectious Diseases* 208.8 (2013): 1325-1334.
- ¹⁴⁴ Ho YF., Bierman R., Beardsley L., Chang C., and Burk R. (1998); Natural history of cervicovaginal papillomavirus in young women. *New England Journal of Medicine*. 338: 423-8.
- ¹⁴⁵ International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006, *Int. J. Cancer*: 118, 1481–1495.
- ¹⁴⁶ International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer *Lancet*. 2007; 370: 1609–21.
- ¹⁴⁷ Franceschi S, Plummer M, Clifford G, San Jose S, Bosch X, Herrero R, Muñoz N and Vaccarella S. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *British Journal of Cancer* (2009) 101, 865 – 870.

¹⁴⁸ Larrinaga M., Lateulade S., Balbi JC., Mendilaharsu M., Fierro I., De Estefani E., Paridad, factores sexuales y riesgo de cancer de cérvix uterino. Arch. Med. Int. 1990 Vol. XII; 4: 139-145.

¹⁴⁹ Luhn P., Walker J., Schiffman M., Zuna R., Dunn T., Gold M., Smith K., Mathews C., Allen R., Zhang R., Wang S., Wentzensen N., The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology 128 (2013) 265–270

¹⁵⁰ SvenHernberg. Introducción a la Epidemiología Ocupacional. Editorial Panamericana. Buenos Aires; 1995.

¹⁵¹ Gil, P. Medicina Preventiva y Salud Pública. Décima Edición. MASSON S.A. 2002.

¹⁵² Pita Fernández S, Vila Alonso MT, Carpente Montero J. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Editorial Cad Aten Primaria; 1997.

¹⁵³ Macchi R. Introducción a la Estadística en Ciencias de la Salud. Editorial Médica Panamericana. Primera edición; 2001.

¹⁵⁴ Szklo, Javier Nieto. Epidemiología Intermedia. Conceptos.

¹⁵⁵ Prieto, L y Herranz, I. Bioestadística sin dificultades matemáticas. Ediciones Díaz Prieto, 2010.

¹⁵⁶ Helsinki. Declaración de Helsinki de la asociación medica mundial principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Última actualización 2008.

¹⁵⁷ Mukherjee BM, Sengupta S. A case-control study of reproductive risk factors associated with cervical cancer. Int J Cancer 1994;59(4):476-482.

¹⁵⁸ Herrero R, Brinton L, Reeves W, Brenes M, Tenorio F. Factores de riesgo de carcinoma invasor del cuello uterino en América Latina. Bol Oficina Sanit Panam 1990;109(1):7-25.

¹⁵⁹ Hernández AM, Lazcano PE, Berumen CJ, Cruz VA, Alonso de RP, González LG. Human papilloma virus 16-18 infection and cervical cancer in Mexico: A case control study. Arch Med Res 1997;28(2):265-271.

¹⁶⁰ Shields T., Brinton L., Burk R., Wang S., Weinstein S., Ziegler R., Studentsov Y., McAdams M., and Schiffman M., A Case-Control Study of Risk Factors for Invasive Cervical Cancer among U.S. Women Exposed to Oncogenic Types of Human Papillomavirus. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention v 2004;13(10).

¹⁶¹ Silva-Caso W., Olivera-Irazábal M., León-Álvarez P., del Valle L., Díaz-Estacio S., Vargas M., Ruiz J., Bermúdez-García L., del Valle Mendoza J. Identification of human papillomavirus as a preventive strategy for cervical cancer in asymptomatic women in the Peruvian Andes. Asian Pac J Trop Med 2014; 7(Suppl 1): S121-S126.

¹⁶² Becker MT, Wheeler C, McGough N, Stidley C, Parmenter C, Dorin M et al. Contraceptive and reproductive risk for cervical dysplasia in Southwestern Hispanic and Non-Hispanic white women. Int J Epidemiol 1994;23(5):913-921.