

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS
A LESIONES PRE-MALIGNAS DE CÉRVIX EN PACIENTES
DIAGNOSTICADAS CON CITOLOGÍA CERVICAL**

JESSICA LILEANA AMARRA HUITZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Enero 2020



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.152.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Jessica Lileana Amarra Huitz

Registro Académico No.: 201590080

No. de CUI : 1661069680101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO ASOCIADOS A LESIONES PRE-MALIGNAS DE CÉRVIX EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CITOLOGÍA CERVICAL**

Que fue asesorado por: Dra. Claudia de León de León, MSc.

Y revisado por: Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaitoa, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Enero 2020**

Guatemala, 15 de noviembre 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnaldo Sáenz Morales, MA.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/ce

Guatemala, 14 de Febrero de 2019

Doctora

Karla E. Hernández Sologaitoa MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia


Hospital Roosevelt

Respetable Dra. Hernández:

Por este medio informe que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la **DOCTORA JESSICA LILEANA AMARRA HUITZ**, carné 201590080 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el cual se titula **FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LESIONES PRE-MALIGNAS DE CERVIX EN PACIENTES DIAGNÓSTICADAS CON CITOLOGÍA CERVICAL**.

Luego de la asesoría, hago constar que la doctora Amarra Huitz, ha concluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo esta listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Claudia M. De León L.
Ginecóloga - Obstetra
Col. 10,005

Dra. Claudia de León de León
Asesora de Tesis

Guatemala, 10 de mayo de 2019

Doctora

Karla Elizabeth Hernández Sologaistoa MSc.

Docente Responsable en Funciones

Maestría de Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia

Hospital Roosevelt

Presente

Estimada Doctora Hernández Sologaistoa:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora JESSICA LILEANA AMARRA HUITZ Carné 201590080, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **"FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LESIONES PRE-MALIGNAS DE CÉRVIX EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CITOLOGÍA CERVICAL"**.

Luego de revisar, hago constar que la Doctora Amarra Huitz ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo, por lo anterior emito dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión en la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Karla Elizabeth
Hernández Sologaistoa
Ginecología y Obstetricia
Col. 14,880

Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaistoa MSc.
Revisor de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaitoa, MSc.**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y
Obstetricia
Hospital Roosevelt

Fecha Recepción: 06 de junio 2019

Fecha de dictamen: 23 de septiembre 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Jessica Lileana Amarra Huitz

**"Factores de riesgo epidemiológico asociados a lesiones pre-malignas de cérvix
en pacientes diagnosticadas con citología cervical."**

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. Mynor Iván Gudiel Morales, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MIGM/karin

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	iii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II ANTECEDENTES.....	3
III OBJETIVOS.....	19
IV MATERIAL Y METODOS.....	20
V RESULTADOS.....	28
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	32
VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
VIII. ANEXOS.....	40

INDICE DE TABLAS

TABLAS	PÁGINA
Tabla 1.....	28
Tabla 2.....	29
Tabla 3.....	29
Tabla 4.....	30
Tabla 5.....	30
Tabla 6.....	31
Tabla 7.....	31

RESUMEN

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) son un crecimiento anormal y pre-canceroso de células escamosas en diversos estratos del epitelio que recubren el cuello uterino. Con el tiempo, pueden convertirse en cáncer invasor del cérvix. Debido a la gran importancia mundial del cáncer de cérvix, se analizaron los posibles factores de riesgo que pueden estar relacionados con esta neoplasia.

Objetivo: Determinar asociación de factores de riesgo epidemiológicos con lesiones pre-malignas en pacientes con citología cervical.

Metodología: Se realizó un estudio de casos y controles pareado uno a uno. A cada paciente se les brindo una boleta de recolección de datos de la cual se obtuvieron los datos. Estudio realizado en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero a octubre de 2016.

Resultados: Se incluyeron un total de 168 pacientes, 84 con NIC y 84 controles. Se obtuvieron estos resultados en las siguientes variables. Tener más de 3 parejas sexuales OR(2.96) IC 95%(1.521-5.778), IVS antes de los 18 años OR (2.43) IC 95% (1.300-4561), haber tenido mas de 3 partos OR (5.12) IC 95% (2.641-9959), infección por VPH OR (6.32) IC 95% (2.278-17.532).

Conclusión: Si se evidenciaron como factores de riesgo el grupo etáreo de 31-40 años, no tener escolaridad, fumadoras, tener más de tres parejas sexuales, inicio de vida sexual antes de los 18 años, tener infección con VPH, uso de anticonceptivos orales.

Palabras Clave: Citología, Factores de riesgo, Fuerza de asociación, odds ratio, NIC I, NICII, NIC III, Virus de Papiloma Humano.

I INTRODUCCIÓN

El cáncer es, hoy en día, una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en todo el mundo. El aumento de la carga del cáncer supone una amenaza al desarrollo humano y económico en países de recursos bajos y medios.

En cifras, el cáncer de cérvix es el segundo cáncer más común en la población femenina; ocupa la cuarta causa de muerte en mujeres mayores de 14 años, en el mundo. El 80% de los casos de cáncer de cérvix ocurren en países subdesarrollados.(8) a pesar de que es potencialmente curable y detectable, siendo para esta el Papanicolaou el procedimiento de elección.(1)

En el Hospital Roosevelt no se tiene registro sobre las pacientes que a diario consultan por Papanicolau, tampoco se sabe qué lesión premaligna es la más frecuentemente reportada y si existe asociación alguna entre ciertos factores epidemiológicos en el desarrollo de cáncer cervical.

El cáncer de cérvix tiene la característica de ser totalmente prevenible si se establecen mecanismos eficaces para su prevención y detección temprana. Sin embargo, aún existen muchas barreras y debilidades con relación a los programas de prevención y control de la enfermedad, por lo que no se produce un impacto en la reducción. (5)

Por lo tanto debido a la alta incidencia y mortalidad de esta afección en Guatemala se considera de gran importancia la detección de factores de riesgo y su asociación de lesiones premalignas ya que al identificar los mismos se pueda realizar un plan de prevención dirigido a la población que se encuentra en mayor riesgo y así evitar que se desarrolle cáncer de cérvix.

En el presente estudio se abordaron los factores riesgo de medio ambiente interno los cuales están relacionados con la naturaleza biológica de las mujeres, así como la edad, menarquia y gestas y los factores de riesgo de ambiente externo que son los que se relacionan con la conducta sexual de la mujer como inicio de vida sexual y número de parejas sexuales, uso de preservativo entre otros.

Se realizó un estudio de casos y controles pareado uno a uno para identificar los principales factores de riesgo en la consulta externa del Hospital Roosevelt de enero

a octubre el año 2016, identificando como tales, haber tenido más de 3 parejas sexuales, iniciar vida sexual antes de los 18 años, infección con VPH, haber tenido más de tres partos, tener hábito de fumar y el uso de anticonceptivos orales además se identificó la lesión premaligna NIC I como la lesión reportada con más frecuencia.

II ANTECEDENTES

En los últimos años se realizaron investigaciones que han permitido el avance, en el conocimiento de la etiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer cérvico uterino, que han impactado en el decremento de las tasas de mortalidad por esta patología. En 1990 la tasa fue de 24.97 y para el 2005 fue de 15.46 por 100,000 mujeres de 25 años y más la disminución fue de 9.51 puntos. (3)

Uno de los avances más significativos ha sido la identificación de la etiología del cáncer cérvico uterino, al esclarecer la relación de las lesiones intraepiteliales con el Virus de Papiloma Humano (VPH). (1)

En más del 90% de los casos de cáncer se encuentra presente la infección por VPH, pero no todos los casos de infección por VPH desarrollarán cáncer o incluso lesiones precursoras, ello hace suponer que existen factores que están asociados directa o indirectamente con el aumento en la probabilidad de desarrollar lesiones precursoras o cáncer de cérvix. (1)

Un ejemplo es la investigación realizada por Muñoz, et al sugiere que las mujeres con tres o cuatro embarazos a término presentaban 2,6 veces más alto de desarrollar cáncer que aquellas mujeres nulíparas; en tanto que las mujeres con siete partos o más tenían 3,8 veces mayor riesgo. (4)

Otros estudios reafirman esta relación entre alta paridad y cáncer cérvico uterino, aún no se han determinado las razones fisiológicas de esta relación; sin embargo, se ha considerado que los cambios hormonales relacionados con el embarazo y los traumatismos cervicales en el momento del parto pudiesen tener alguna función.(2)

Por otra parte, algunos autores no encuentran asociación entre el uso continuado de los anticonceptivos orales y el cáncer de cuello uterino, en tanto que otros lo señalan como factor de riesgo desencadenante de esta afección.(3)

El análisis de los datos compartidos de 11 estudios de casos y controles de nueve países, que incluyeron a 1,918 mujeres con cáncer cérvico uterino indicó que tan sólo ocho tipos de VPH contabilizan el 95% de los casos de cáncer cervical (tipos 16, 18, 31, 33, 35,45, 52 y 58). Tan solo el VPH 16 estuvo asociado al 50-60% de los casos y el VPH 18, con el 10-12%. (2)

Diversos autores, señalan la existencia de diversos factores de riesgo asociados a la aparición del cáncer de cuello uterino, entre las que se destacan las enfermedades de transmisión sexual, entre ellas el papiloma viral humano y el herpes virus tipo 2, las relaciones sexuales y el parto precoz; otros autores plantean que el hábito de fumar cigarrillos y las condiciones socioeconómicas adversas, entre otras, predisponen a la neoplasia maligna cervical. (1)(3)

DESARROLLO DE LESIONES Y CÁNCER

El resultado usual de la infección por VPH es una verruga o papiloma. Las verrugas de la piel pueden ser verrugas planas (superficiales) o verrugas plantares (mas profundas). Las verrugas genitales, o condilomas, se transmiten por contacto sexual, el 90% de estas son causadas por los tipos virales 6 y 11 (23).

Los virus genitales, tanto oncogénicos como no oncogénicos, pueden causar LSIL en la zona de transformación del cuello uterino. LSIL, también conocido como NIC 1 (neoplasia intraepitelial cervical, grado 1) bajo otro sistema de clasificación, son manifestaciones transitorias de la infección viral productiva. Se caracteriza por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en el tercio inferior del epitelio. Este se diferencia y madura, mostrando anormalidades menores de la célula. La zona de transformación del cuello uterino es la unión entre el epitelio columnar del endocervix y el epitelio escamoso del ectocervix. Es un sitio de continuos cambios metaplásicos, más activos en la pubertad y durante el primer embarazo y declinan después de la menopausia. (18)

Una metaplasia escamosa atípica, inducida por algún virus y que se desarrolle en esta región, puede progresar a una HSIL, que también se conoce como NIC 2 o NIC 3, las verdaderas precursoras del CaCu y que se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en los tercios central y superior la lesión. HSIL es comúnmente positivo a los tipos virales oncogénicos que evitan la maduración y diferenciación, produciendo una replicación continua de células inmaduras y eventualmente la acumulación de anormalidades genéticas que favorecen la malignidad. LIE puede establecerse al inicio, al mismo tiempo o en ausencia de LIE. (14)

El CaCu de células escamosas es el más común, mientras que el 10 % de los casos son de origen glandular, es decir adenocarcinoma. Este también contiene VPH pero la correlación es menos pronunciada y es dependiente de la edad. Cerca del 50% de las mujeres con adenocarcinoma in situ (AIS) tienen también NIC y es a menudo encontrado

en pacientes que han sido operados por carcinoma escamoso. El adenocarcinoma invasor puede ser puro o mezclado con carcinoma de células escamosas, con lo que se denomina carcinoma adenoescamoso. La incidencia de estos cánceres aumenta en los países desarrollados sobre todo en mujeres jóvenes, se cree que esto puede deberse al incremento en el consumo de anticonceptivos orales. (10)

DIAGNÓSTICO

La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la progresión a cáncer. Los métodos principales de diagnóstico han sido la histopatología y métodos citológicos como el papanicolaou, que busca cambios en las células de la zona de transformación. Recientemente se han introducido los métodos moleculares para detectar VPH en muestras clínicas. (13)

El sistema actual de reporte para clasificar la citología cervical es el de Bethesda.

Cuadro 1. Cuadro comparativo de la nomenclatura del diagnóstico citológico según el sistema de Papanicolaou, Richart y el Sistema de Bethesda. Nota que en el Consenso de Bethesda las lesiones de alto grado de malignidad incluyen a NIC II, NIC III y al carcinoma in situ.(5)

Sistema de Papanicolaou	Sistema de Richart	Sistema Bethesda
Negativa (I)	Negativa	Negativa
II	Atipia escamosa reactiva o imposible de clasificar	ASCUS- ASCH
	Infección por VPH	
III	Neoplasia intraepitelial cervical Grado I (NIC I)	Lesiones intraepiteliales de bajo grado de malignidad
III	Neoplasia intraepitelial cervical Grado II (NIC II)	Lesiones intraepiteliales de alto grado de malignidad
III	Neoplasia intraepitelial cervical Grado III (NIC III)	
IV	Carcinoma in situ	
V	Cáncer escamoso invasor del cuello uterino	

Novack, 12 edición 2007

Las pacientes con resultados de papanicolaou anormales que no tienen una lesión cervical seria son evaluadas por colposcopia y por toma de biopsia o cono. La estadificación continúa siendo clínica, utilizando la última modificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en el año 2009 como se muestra a continuación(1):

Estadio I	
El estadio I se refiere al carcinoma limitado estrictamente al cuello uterino; ya no lo es si hay afectación del cuerpo uterino. El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 debe basarse en el examen microscópico del tejido extirpado, de preferencia un cono, que debe incluir la lesión completa.	
Estadio IA:	Cáncer invasor identificado sólo microscópicamente. Hay una invasión medida del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y un diámetro no mayor de 7 mm.
Estadio IA1:	Invasión medida del estroma no mayor de 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro.
Estadio IA2:	Invasión medida del estroma mayor de 3 mm, pero menor de 5 mm de profundidad y no mayor de 7 mm de diámetro.
Estadio IB:	Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas mayores que en el estadio IA. Todas las lesiones evidentes a simple vista, aun con invasión superficial, se consideran cánceres en estadio IB.
Estadio IB1:	Lesiones clínicas no mayores de 4 cm.
Estadio IB2:	Lesiones clínicas mayores de 4 cm.
Estadio II	
El estadio II se refiere al carcinoma que se extiende más allá del cuello uterino, pero que no invade la pared pélvica. El carcinoma afecta a la vagina, pero no llega hasta el tercio inferior de esta.	
Estadio IIA:	No hay invasión obvia del parametrio, pero sí invasión en los dos tercios superiores vagina.
Estadio IIB:	Invasión obvia del parametrio, pero no de la pared pélvica lateral.
Estadio III	
El estadio III se refiere al carcinoma que ha invadido la pared pélvica lateral. En el tacto rectal, no hay ningún espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica lateral. El tumor llega al tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o un riñón abolido se consideran cánceres en estadio III.	
Estadio IIIA:	No hay extensión a la pared pélvica lateral, pero sí hay invasión del tercio inferior de la vagina.
Estadio IIIB:	Extensión a la pared pélvica lateral, hidronefrosis o un riñón abolido.
Estadio IV	
El estadio IV se refiere al carcinoma que se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha invadido clínicamente la mucosa de la vejiga urinaria, del recto o de ambos.	
Estadio IVA:	Diseminación del tumor a los órganos pélvicos adyacentes.
Estadio IVB:	Diseminación a órganos distantes.
Es imposible evaluar clínicamente si un cáncer cervicouterino ha invadido el cuerpo del útero. Por consiguiente, se omite toda la determinación de la extensión a este último.	

Disaia, Oncología ginecológica clínica 8 Edición,2015

PREVENCIÓN

VACUNAS

Zhou y colaboradores desarrollaron las partículas tipo virus (virus - like particles, VLP) expresando los genes L1 y L2 de VPH 16 en células eucariontes. Posteriormente otros científicos detallaron la técnica y demostraron que solo L1 era suficiente para el ensamble de las VLP's. Recientemente se reportaron resultados exitosos de la aplicación de la vacuna profiláctica VLP de L1 en 2 pruebas fase 2B multicéntricas, y mostraron protección al 100% contra infección persistente de VPH 16 y VPH 18. (11)

Existen evaluaciones internacionales en fase 3 de una vacuna profiláctica bivalente, VPH 16 y 18 y otra tetravalente VPH 16, 18, 6, 11, que han mostrado resultados satisfactorios y muy prometedores. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), que es la Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud, inició el pasado mes de agosto un proceso interno de preparación para la introducción de dicha vacuna, la cual fue prevista para mediados de este año 2006, en los mercados de los países miembros. También se mencionó el muy probable alto costo, por lo que se tendrá primero que hacer análisis y perfiles de precios.(3)

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma, VP, pertenece a la familia Papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los polyomavirus por el Consejo Internacional para la Taxonomía de los Virus, (ICTV). Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Infectan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles. La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral. Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 en mayor proporción y L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses.(18)

EL GENOMA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El genoma del VPH consiste de una molécula de DNA circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas

(E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2). Ejemplo de la organización del genoma viral se muestra en linfáticos regionales. (19)(22)

LAS PROTEÍNAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA

La proteína E6

El gen E6, de aproximadamente 450 a 500 pb, codifica para una proteína de casi 150 aminoácidos con un peso molecular de 16 a 18 kDa. La proteína tiene un potencial oncogénico débil en algunas líneas celulares y coopera con E7 para la plena capacidad transformante e inmortalizante. E6 es de las que se expresan muy tempranamente durante una infección por VPH. (16). Esto le confiere varias funciones que alteran el ambiente celular, como por ejemplo el bloqueo de la apoptosis mediante la degradación de p53, la alteración de la transcripción de genes celulares a través de la interacción con p300 y CBP, e incremento de la vida celular por la sobre activación de la telomerasa.(25)

La acción clave de E6 de los VPH de alto riesgo (E6 – AR) es inhibir la función de P53, una proteína supresora de tumores, mediante su degradación por la vía de la ubiquitina. Para ello E6 requiere a la proteína celular asociada a E6 (E6-AP). Esta proteína reemplaza a Mdm2, que en células normales no infectadas es quien degrada a P53. Este cambio reduce dramáticamente la vida media de P53 (desde 3 horas hasta 20 minutos) y el nivel de proteína en las células de Cáncer Cervicouterino a menos de la mitad del nivel presente en las células normales. La mayoría de las proteínas E6 de los VPH de bajo riesgo (E6 BR) no se unen a P53 o lo hacen débilmente y no lo degradan. E6 también puede retener a P53 en el citoplasma bloqueando su translocación al núcleo y así inhibiendo su función independientemente de su degradación. En consecuencia E6 inhibe la capacidad de P53 para activar o reprimir la transcripción de sus genes blanco. E6 puede superar la apoptosis dependiente e independiente de P53. A este último respecto se ha visto que E6 interactúa con Bak, una proteína proapoptótica que se expresa en altos niveles en las capas superiores del epitelio en diferenciación. (17)(22)

El incremento de P53, que se daría por la proliferación inducida por el VPH, así como la consecuente inducción de apoptosis, probablemente mataría a una célula infectada por VPH antes de que la replicación de este ocurriera. Por tanto la modulación de los niveles de P53 por parte de E6 es importante para una infección productiva.(21)

La proteína E7

El gen E7, de aproximadamente 300 a 320 pb, codifica para una proteína de aproximadamente 100 aminoácidos con un peso molecular de 10 kDa. E7 tiene la mayor capacidad transformante y actúa mediante la unión a proteínas celulares supresoras de tumores de la familia pRB, que a su vez interactúan con factores de transcripción de la familia E2F. La familia pRB controla la replicación celular. La unión de E7 a la forma activa de pRB conduce a la liberación de los factores de transcripción E2F independientemente de la presencia de factores de crecimiento externos, lo que promueve el progreso de la fase S del ciclo celular y por tanto la replicación celular. E7 también se asocia con otras proteínas tales como desacetilasas de histonas, AP1 e inhibidores de los complejos CDK, como p21 y p27. Como resultado de la liberación de E2F se expresa ciclina E, importante para el progreso de la fase S. Estas interacciones inducen múltiples respuestas celulares, incluyendo la estabilización de P53 que normalmente contrarrestaría esta replicación celular, anormalmente estimulada, mediante el incremento de la apoptosis. (21)(25)

El gen E5, de aproximadamente 230 a 250 pb, codifica para una proteína de 90 aminoácidos con un peso molecular de 14 kDa. Es una proteína de membrana hidrofóbica que se halla principalmente en el retículo endoplásmico y Golgi, pero también en la membrana citoplasmática. (17)

La función principal de la proteína E5 es acomplejarse y sobre regular la actividad de los receptores de factores de crecimiento, como el del factor de crecimiento epidermal (EGFR) o el del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). E5 de VPH-16 y de VPB-1 se une también a la subunidad de 16 KDa de la ATPasa vacuolar. La ATPasa es un complejo proteico, de unión a membrana, cuya subunidad de 16 KDa forma el poro por lo que pasan los iones H⁺ que acidifican el contenido de los endosomas. Se sabe que E5 de VPH-16 inhibe la acidificación de los endosomas, lo que resulta en la retención del receptor, en la prolongación de su señal activa y en el reciclaje del 40% de los receptores para anclarse de nuevo en la superficie en ausencia del ligando. Esto quizás explique el incremento en el número de EGFR observado en los queratinocitos que expresan E5. (17)

Se ha visto en células de roedores que expresan E5 aumento en la expresión de c-Fos y c-Jun, en especial en presencia de EGF (49, 50). La LCR de los VPHs tiene sitios de unión a AP-1 y en presencia de E5 aumenta la actividad transcripcional del promotor en células NIH3T3 que expresan E5, influyendo así en la producción de los mensajeros tempranos.

Dado que el EGF es necesario en la fase G1 del ciclo celular, se sugiere que la actividad de E5 estimula a las células a través de esta fase y en S. (20)

Si E5 inhibe la acidificación de los endosomas tardíos en los HFK, podría también afectar la interacción de los péptidos antigénicos con las moléculas del MHC-II. La molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) es una proteína heterodimérica compuesta de las subunidades α y β . Entrega péptidos antigénicos desde los compartimentos endocíticos hasta la superficie celular para ser reconocidos por las células T CD4+. Los antígenos del MHC-II son sintetizados en el RE donde las subunidades α y β se asocian a una chaperona llamada cadena invariante. (16)

En los compartimentos endocíticos, el trímero $\alpha\beta\text{li}$ es secuencialmente degradado por medio de cisteín y no cisteín - proteinasas hasta convertirse en el péptido inducido por leupeptina (LIP), de 21 – 22 kDa, en el pequeño péptido inducido por leupeptina (SLIP), de 12 – 14 kDa y en el péptido li asociado a la clase II (CLIP). CLIP es finalmente intercambiado por un péptido antigénico, proceso catalizado por HLA – DM. Luego el dímero $\alpha\beta$ – péptido antigénico es expresado en la superficie celular como una molécula MHC-II madura. En la epidermis los queratinocitos humanos normalmente no expresan moléculas MHC-II, pero sí las de Langerhans. Se ha documentado que los queratinocitos pueden expresar moléculas MHC-II, tales como HLA en muchos desórdenes de la piel, lo que les permite funcionar como células presentadoras de antígenos e inducir una respuesta inmune. función de las proteínas MHC clase II. (21)

La proteína E1

El gen E1 es el más grande y de los más conservados de los VP, casi 2 Kb de secuencia y de 67.5 (VPH 47) a 76.2 kDa (VPH 10) para la proteína nuclear de 593 (VPH 48) a 681 aminoácidos (VPH 10). La proteína se divide en tres regiones: un dominio amino terminal, que se sospecha regula las actividades de E1 residentes en el C-terminal, pues es blanco de una serie de fosforilaciones que influyen positiva o negativamente en la función; una región espaciadora de longitud variable y una región carboxilo terminal más grande, relacionada en función a las ATPasas y helicasas. E1 es helicasa hexamérica dependiente de ATP, que participa en la replicación del DNA viral. (17)(21)

Estas funciones de ATPasa y de helicasa hacen de esta proteína viral la única con actividad enzimática y se hallan codificadas en el dominio carboxilo terminal. La E1 se une al origen de replicación, en una secuencia palindrómica de 18 pb rica en A y T que se halla en la LCR, formando hexámeros y dobles hexámeros. El hexámero rodea al DNA de modo que

el sustrato pasa a través del centro del anillo hexámerico. La unión de E1 al sitio de origen causa una curvatura, crítico para el correcto ensamblaje del complejo de iniciación y para las primeras etapas de desenrollamiento de la doble hélice E1 interacciona directamente con la DNA polimerasa α , mientras que esta necesita las proteínas RPA, que estabilizan la cadena sencilla del duplex abierto, topoisomerasas I y II y los cofactores PCNA y RFC (factor de replicación C) para que se lleve a cabo la replicación. (22)

La unión de E1 a su sitio en la LCR depende a su vez de su acomplejamiento con la proteína viral E2, la cual aumenta la especificidad de E1 por su secuencia, así como su capacidad para desenrollar la doble hélice. Las interacciones E2-E1 hacen que E2 atraiga otras moléculas de E1 a un complejo inicial E2-E1-DNA. Conforme se ensamblan oligómeros más grandes de E1, E2 es finalmente desplazado mediante una reacción dependiente de ATP. Se ha demostrado recientemente que el dominio de unión al DNA de E1 (E1DBD) estimula la actividad transcripcional de E2 dependiente de E1, lo que sugiere que la interacción E1DBD - E2TAD funciona más en la regulación de la actividad transcripcional que en la replicación del DNA viral. (15)(22)

La proteína E2

El producto del gen E2, de aproximadamente 1100pb, es una proteína nuclear de 45 kDa. Se divide en tres dominios funcionales. El primero, en el extremo amino terminal, es el dominio de activación (E2TAD), responsable de regular la transcripción y la replicación del DNA viral. Promueve la oligomerización e interacción entre moléculas de E2 unidas al DNA en sitios distantes, provocando una curvatura en la molécula de DNA y otros cambios conformacionales. El segundo dominio es el de bisagra o dominio central, de longitud y secuencia más variables entre los VPs. En VPH 11 es importante para regular la función de E2 durante la transcripción del ARNm y la replicación viral, además que le da estabilidad al complejo E2 - DNA. El tercer dominio, en el extremo carboxilo terminal, es de dimerización y de unión al DNA, de casi 100 aminoácidos. E2 se une al palíndromo de 12 pb llamado el sitio de unión de E2 (E2BS), que sufre un cambio de conformación al unirse a la proteína. Las letras en minúsculas son las bases preferenciales pero no requeridas para la unión al DNA. La región N se llama espaciadora, su longitud es conservada entre los VPs pero la secuencia varía con el tipo viral. El genoma de los VP-AR contiene 4 sitios E2BS ubicados en la LC, que se hallan hacia el 5' del promotor viral que regula la expresión de los genes. (21)(17)

EL CICLO VIRAL

INFECCIÓN Y DESENSAMBLE DEL VIRIÓN

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una abertura en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o microtrauma. Para los VPH – AR como VPH 16, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo integrina $\alpha 6 - \beta 4$ se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor. La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina. El desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del DNA viral al núcleo de esta. (18)(17)

MANTENIMIENTO DEL GENOMA

Después de la infección y desensamble en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias, 10 a 200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2, que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. En VPH 31, en líneas celulares epiteliales, se ha visto que si hay una falla para expresar E1, se pierde el estado episomal y el genoma viral se integra al de la célula. La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S.(16)(21)

FASE PROLIFERATIVA

La expresión de E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato suprabasal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular. (11)

AMPLIFICACIÓN DEL GENOMA Y SÍNTESIS DE LOS VIRIONES

Para que se produzcan viriones infecciosos, los VP deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del DNA viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2. (14)

Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas. (17)

El VP no es lítico y se ha sugerido que la proteína E4 contribuye al egreso del virus de las capas superiores del epitelio mediante el rompimiento de los complejos de citoqueratina. (19)

NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA

El gen L1 es el más conservado del genoma viral y por tanto ha sido usado para identificar nuevos tipos virales. Un nuevo tipo viral es reconocido como tal solo si la secuencia nucleotídica del gen L1 difiere por poco más del 10% de aquella del tipo viral conocido más cercano. Diferencias de 2 a 10% definen a un subtipo viral, mientras que la diferencia menor a 2% define a una variante viral. (25)

Hasta la fecha se han descrito y secuenciado completamente 118 tipos virales y se ha identificado un número mayor de posibles nuevos tipos mediante la amplificación de regiones subgenómicas. Los VP se clasifican en 3 niveles taxonómicos: Género, Especie y Tipo. (15) Los diferentes géneros comparten menos del 60% de identidad en la secuencia de L1; las especies de un género comparten una identidad de secuencia de 60 a 70% y los tipos virales dentro de una especie comparten de 71 a 89% de identidad de secuencia. Los VP conocidos que infectan tanto a humanos como a animales forman 16 géneros que se identifican por letras griegas. Cinco de estos géneros se componen exclusivamente de VPH's y VP's identificados en algunos primates, todos los otros géneros contienen tipos encontrados en varios mamíferos y aves. El género clínicamente más importante es el

referido como los virus del papiloma-Alfa o VP-Alfa (en inglés Alpha-papillomavirus). Contiene a todos los tipos de VPH asociados a lesiones en mucosas o genitales. Los VP-Beta incluyen todos los tipos de VPH asociados con epidermodisplasia verruciformis (EV), una enfermedad neoplásica cutánea con componente genético. En aquellos portadores que no son genéticamente predispuestos a la enfermedad, los VP-Beta y los VP-Gama establecen infecciones asintomáticas, o en el peor de los casos producen pequeñas lesiones cutáneas neoplásicas benignas. Algunos de los virus de estos dos géneros también se han hallado asociados a cáncer de piel en individuos inmuno-suprimidos. (13)(17)

TRATAMIENTO

El tratamiento será normado de acuerdo al EC, en las etapas tempranas el tratamiento ideal es el quirúrgico. Para aquellas pacientes en EC IA1 los tratamientos varían desde la conización cervical hasta la histerectomía tipo I, como resultado se obtiene una curación del 99 al 100% (1). En el caso de las pacientes con EC IA2 a IB1, a quienes se les realiza histerectomía radical. (8)

Estadificación según FIGO tipo III, el porcentaje de curación llega a ser de 85% a 90%. Las recurrencias en estas pacientes es del 10% a 25%, las cuales se presentan hasta en el 64% en los primeros 2 años, y los sitios de presentación de recurrencias son: en la pelvis (60%), en la pelvis y a distancia (20%) y solamente a distancia (20%). Existen otras opciones de manejo para estas etapas, por ejemplo, la traquelectomía radical que se reserva para pacientes con deseos de conservar su capacidad reproductiva, con tumores centrales, menores a 2 cm con histología epidermoide y sin permeación vascular linfática (PVL).(12)

El tratamiento con radioterapia en etapas tempranas tiene el mismo porcentaje de curación que la cirugía, pero con mayor morbilidad tanto a nivel vesical como intestinal. Las dosis empleadas son de 75-85Gy a punto A (dependiendo del estadio), ya sea sólo con braquiterapia o combinación de radioterapia externa más braquiterapia, siendo la pérdida de la función ovárica el efecto secundario mas importante en aquellas pacientes premenopáusicas, por lo que la trasposición quirúrgica de los ovarios es una alternativa para las pacientes que recibirán esta modalidad de tratamiento. La histerectomía tipo III se considera el tratamiento de elección hasta el EC IIA1; en el Instituto Nacional de Cancerología de México este procedimiento se reserva para las etapas IA2 a IB1. Es de importancia mencionar que su uso ha sido reportado aún en etapas más avanzadas tales como la IIB e

inclusive la IIIB en algunos centros, sobretodo precedida de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia. Aunque el avance tecnológico ha hecho que la morbilidad de la histerectomía radical tipo III disminuya, en algunos países ya es una práctica cotidiana el realizar la histerectomía tipo II con los mismos resultados que la tipo III sin impactar en el porcentaje de curación, por tanto debe de considerarse como una opción viable para el manejo de estas pacientes. (4)(7)

Debido a que en el 10 a 15% de pacientes tratadas inicialmente con histerectomía tipo III ésta no es suficiente, se ha utilizado la radioterapia adyuvante para aquellas con factores de riesgo para recurrencia, sugiriéndose la división en 3 grupos de riesgo en pacientes sometidas a tratamiento inicial con histerectomía radical tal como sigue:

Bajo Riesgo: Corresponde a las pacientes con tumores menores a 4cm, con ganglios negativos, sin PVL y con afección máxima de un tercio del estroma del cérvix; en estas pacientes la recurrencia se presenta en el 2.2% y todas son en la pelvis. (8)

Riesgo Intermedio: Son aquellas con PVL, invasión hasta el tercio externo del cérvix; también se incluyen los tumores mayores de 4 cm, invasión de uno o dos tercios del cérvix, con o sin PVL; en estas pacientes la recurrencia se presenta en la pelvis en 13.5% y a distancia en 1.3%. (8)

Alto Riesgo: Corresponde a aquellas pacientes con ganglios positivos y/o márgenes quirúrgicos positivos y/o afección parametrial; en estas pacientes la recurrencia se presenta en la pelvis en el 25.9% y a distancia en el 48.3%. La radioterapia postoperatoria se reserva para aquellas pacientes en riesgo intermedio o alto. (8)

Los factores de riesgo que se consideran para recibir tratamiento adyuvante sólo con radioterapia (45-50Gy a pelvis total más braquiterapia 30-35Gy en baja tasa de dosis o su equivalencia biológica en alta tasa de dosis) son tamaño del tumor >4cm, permeación vascular linfática positiva y >1/3 de invasión estromal. (9)

En caso de existir ganglios positivos, bordes quirúrgicos positivos o invasión a parametrios, se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia (45-450Gy a pelvis total) y quimioterapia concomitantes más braquiterapia (30-35Gy o su equivalente en alta tasa de dosis). El tratamiento establecido para las etapas localmente avanzadas (Ib2 - IIa2 – IVa) es la quimio-radioterapia concomitante, siendo el cisplatino el agente radiosensibilizador más utilizado, propuesto en 1999 por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) basado en cinco estudios aleatorizados. (14)

Estos estudios presentaban problemas metodológicos especialmente al mezclar diferentes estadios clínicos de la enfermedad, sin embargo, todos mostraron que el tratamiento

concomitante de cisplatino y radioterapia presentaba mejores resultados tanto en control de la enfermedad con una reducción del riesgo de recurrencia entre el 30 y 50% en comparación con radioterapia únicamente, así como una mejoría en supervivencia global de al menos 6% (23, 24, 25). El régimen mas comúnmente utilizado es el de cisplatino semanal a una dosis de 40mg/m².(14)

Con el tratamiento concomitante de radiación y quimioterapia basada en cisplatino, la supervivencia a 5 años se encuentra entre el 60 y 70% para los estadios IIB a IVA y entre 70 y 76% para los estadios más tempranos IB2 y IIA. Existen otros agentes radiosensibilizadores, tales como: el vinorelvina, que se recomienda para pacientes frágiles y geriátricos, el gemcitabine que se recomienda mayormente en pacientes con daño renal pero en buenas condiciones ya que en geriátricos y/o frágiles produce toxicidad inaceptable especialmente en mucosas y dermatológica. (13)

El beneficio brindado por el tratamiento combinado se ha confirmado en varios meta-análisis. Green y cols reportaron un meta-análisis de radioquimioterapia concomitante que incluyó 4580 pacientes en etapa IB a IVA, siendo el agente más comúnmente utilizado cisplatino. El beneficio absoluto en sobrevida libre de progresión y sobrevida global fue de 16% y 12%, respectivamente. También se observó beneficio significativo en control local ($p < 0,0001$) y recurrencia a distancia ($p=0,0001$). (9)

En otro meta-análisis, Lukka y cols reportaron un efecto significativamente estadístico a favor de quimio radioterapia comparado con el control (RR 0,74) traduciéndose en una reducción absoluta del riesgo de muerte de 11%. (8)

En relación a la toxicidad de la quimio-radioterapia, Kirwan y cols. realizaron una revisión sistemática de toxicidad aguda y crónica. La combinación aumentó la toxicidad aguda hematológica y gastrointestinal, siendo en la mayoría de los casos transitoria, pero no observaron diferencias estadísticas de toxicidad tardía entre los grupos de tratamiento. En el último meta-análisis al respecto se observó un incremento absoluto del 6% en la supervivencia a 5 años [HR=0.81, p1cm por tomografía computada), se extienden los campos de tratamiento desde T12-L1 al límite superior del campo pélvico, para una dosis de 45Gy. (7)

En caso de que exista infiltración 1/3 inferior de vagina, es necesario tratar los ganglios inguinales de forma profiláctica. En lo que respecta a la braquiterapia, varios estudios han comparado baja tasa de dosis contra alta tasa de dosis en el manejo de cáncer cervicouterino, en resumen, han demostrado resultados similares en cuanto a control local,

supervivencia y morbilidad, aunque algunos otros reportan menor toxicidad rectal con el uso de alta tasa de dosis.(7)

Existen dos modalidades de tratamiento, utilizando Cs137 e Ir192 en baja tasa de dosis y alta tasa de dosis respectivamente. Las dosis utilizadas cuando se brinda después de radioterapia externa van de 30-35Gy dependiendo de la etapa de la enfermedad. Diversos estudios han reportado menores porcentajes de control local y supervivencia cuando el tiempo total de tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia es prolongado. Se describe pérdida del control local hasta de 1% por cada día extendido a partir del día 52 de tratamiento.(17)

Por lo tanto, se propone que el curso total del tratamiento con radioterapia no exceda 7 semanas. En enfermedad metastásica (EC IVb) el tratamiento con quimioterapia sistémica es el indicado, teniendo diferentes esquemas de quimioterapia como son (4):

- Cisplatino: 50mgs /m² , mas paclitaxel 170- 175 mgs/m² cada 21 días por seis ciclos.
- Carboplatino a AUC 5 mas paclitaxel 170- 175 mgs/m² cada 21 días por seis ciclos. • Cisplatino 50 mg/m² día 1 mas vinorelbine 25 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 21 días por seis ciclos
- Paclitaxel 80 mg/m² días 1,8 y 15 cada 28 días, especialmente en pacientes frágiles y geriátricos.

Factores Pronósticos

Al estudiar los factores de riesgo de recurrencia en etapas IB se encuentra que la gran mayoría de los autores concuerdan en que el factor independiente más importante es el tamaño tumoral, del cual derivan el resto de los factores como el aumento de la profundidad de involucro del cérvix, afección de los ganglios linfáticos así como de los paramétrios. (12) En un estudio retrospectivo de 393 pacientes en EC IB tratadas con cirugía radical se encontró, que las variables que influyen en forma estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años fueron el tamaño del tumor con corte de mayor o menor a 4 cm, la profundidad de invasión con corte de más o menos del 50% de la pared del cérvix y la PVL, siendo ésta positiva o negativa. (12)

Otro factor de riesgo de recurrencia estudiado es el tipo histológico; en un estudio retrospectivo de 126 pacientes, de las cuales 29 fueron de tipo histológico adenoescamoso y 97 fueron adenocarcinoma, no se encontró diferencia en el porcentaje de recurrencia.(11)

Los estudios que comparan el adenocarcinoma con la estirpe epidermoide aún no han mostrado diferencia en la supervivencia a 5 años. El nivel de hemoglobina durante el

tratamiento con radioterapia se considera que debe mantenerse por arriba de 10 g/dl, ya que existen mayores porcentajes de supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes con tumores mejor oxigenados lo que condiciona una mejor respuesta a la radiación. (13)

En las etapas clínicas II, III y IV los indicadores asociados a mal pronóstico son la presencia de enfermedad en ganglios pélvicos y paraaórticos, el tamaño del tumor primario, los bajos niveles de hemoglobina y el pobre estado funcional. Además, se han estudiado algunos otros factores que pudieran estar involucrados en la recurrencia de estas pacientes como son la sobreexpresión de p53, sin poder demostrar hasta la fecha impacto alguno ni en el periodo libre de enfermedad ni en la supervivencia a 5 años. (13)

III OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

3.1.2 Determinar asociación de factores de riesgo epidemiológicos con lesiones pre-malignas en pacientes con citología cervical.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Determinar la fuerza de asociación de lesiones pre-malignas en función de los factores: Antecedentes gineco obstétricos, comportamiento sexual, e infección por virus de papiloma humano.

3.2.2 Conocer la lesión pre-maligna más común de las pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital Roosevelt

IV MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Casos y Controles

a) Se definirá un caso como:

Mujeres sexualmente activas.

Pacientes que presente una lesión pre-maligna por citología.

b) Se definirá un control como:

Mujeres sexualmente activas, que acudan a la consulta externa de Ginecología y presenten un Papanicolaou normal.

HIPOTESIS DE LA INVESTIGACION

Existe asociación entre las lesiones premalignas de cáncer de cérvix con la presencia de los factores de riesgo: antecedentes gineco-obstetricos, comportamiento sexual e infección por VPH.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Universo del año 2016: 84 pacientes por lo que se tomará el total de la población.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres sexualmente activas.
2. Pacientes con lesión pre-maligna diagnosticada por Papanicolaou.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no presenten lesión pre-maligna o que presenten cáncer de cérvix.

ANÁLISIS METODOLÓGICO

Se utiliza la medida de asociación odds ratio el cual compara la probabilidad que el evento bajo estudio ocurra en el grupo que recibe la exposición llamado caso con el grupo que no la recibe llamado control, por lo que se cuantifica la fuerza o magnitud de la asociación entre exposición y efecto.

CUADRO DE DIFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Factores de Riesgo	Cualquier característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión	<ul style="list-style-type: none"> • Sociodemográficas <ul style="list-style-type: none"> a) Edad b) Procedencia c) Escolaridad d) Estado Civil • Lesión Premaligna <ul style="list-style-type: none"> a) NIC I, II , III • Antecedentes Ginecobstetricos: <ul style="list-style-type: none"> a) Primer parto antes de los 18 años- b) Paridad (mas de 3 partos) • Comportamiento Sexual <ul style="list-style-type: none"> e) Inicio de vida Sexual f) No. De Parejas Sexuales g) Infección por VPH 	Ver Desglose	Ver Desglose	Ver Desglose

			h) Uso de Anticonceptivos orales. i) Uso de preservativos j) Hábito de Fumar				
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento	Años		Cuantitativa	Razón	Años	
Procedencia	Designa el origen, el comienzo que ostenta una persona u del cual entonces procede.	Departamentos de Guatemala		Cualitativa	Nominal	Departamentos de Guatemala	
Escolaridad	Período de tiempo que un niño o un joven asiste a la escuela para estudiar y	Grados Escolares		Nominal	Ordinal	Grados de Escolaridad	

	aprender, especialmente el tiempo que dura la enseñanza obligatoria					
Estado Civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a este.	Casada Soltera Unida Viuda	Cualitativa	Nominal	Casada Soltera	
Neoplasia cervical intraepitelial	Es una lesión escamosa intraepitelial y representan una displasia moderada, confinada a los 2/3 basales del epitelio cervical.	NIC 1 NIC 2 NIC 3	Nominal	Ordinal	NIC	
Primer parto antes de los 18 años	Pacientes que hayan tenido un parto eutócico antes de cumplir 18 años de edad	Si No	Cualitativa	Nominal	Si No	
Paridad (más de 3 partos)	Pacientes que hayan tenido mas de 3 partos eutócicos	Si No	Cualitativa	Nominal	Si No	
Inicio de Vida Sexual	Edad a la que se inicia a tener relaciones sexuales	Años	Cuantitativa	Razón	Años	

Parejas sexuales	Número de parejas con las que ha tenido relaciones sexuales	Número de Parejas Sexuales	Cuantitativa	Intervalo	Número de parejas
Infección por virus de papiloma humano	Infección viral de transmisión sexual. Detectada por medio de lesiones vulvares visibles o coilocitos reportados en resultado de papanicolaou	Positiva Negativa	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
Uso de Anticonceptivos orales	Consumo de píldoras anticonceptivos orales como método de planificación familiar. Uso actual o antecedente de haberlos usado de 3 a 5 años.	Si No	Cualitativo	Nominal	Si No
Uso de Preservativo	Método de anticoncepción de barrera el cual evita el embarazo y de enfermedades de transmisión sexual. Si actualmente suele usarlos.	Si No	Cualitativa	Nominal	Si No

<p>Tabaquismo</p>	<p>Práctica de fumar o consumir <i>tabaco</i> en sus diferentes formas y posibilidades. Tiene antecedente de haber fumado mas de 100 cigarrillos en su vida o actualmente fuma mas de 3 cigarrillos al día.</p>	<p>Si No</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si No</p>
-------------------	---	------------------	--------------------	----------------	------------------

PROCESO DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Se presentó el tema a la asesora Dra. Claudia de León quien aprobó el tema de investigación.

Se obtuvo el permiso para realizar dicho estudio en el departamento de consulta externa de Ginecología.

Se presentó el tema a investigar al docente de investigación del Hospital Roosevelt Dr. Eddy Rodríguez, el cual fue aprobado.

ACERCAMIENTO CON LAS PACIENTES

El proceso de selección de la muestra se llevó a cabo en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, donde se realizó la selección de casos y controles según criterios de inclusión y exclusión los cuales fueron pareados uno a uno, previo a ello se brindó y fue firmado consentimiento informado para participar en el estudio.

Se diseñó una boleta con los siguientes datos número de boleta, registro de médico fecha de recolección y se enumeraron los factores de riesgo a estudiar. Ver anexo 2.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación tomó en cuenta los siguientes puntos:

- De acuerdo a los tres principios fundamentales de la ética en investigación con personas, los cuales son; *Autonomía*, *Beneficencia* y *Justicia*, estos principios individuales y colectivos se respetaron a cabalidad, se realizó consentimiento informado para cada paciente los cuales fueron incluidos dentro del estudio (ver anexos).
- Se respetará la decisión de todo paciente que cumpla con los criterios a investigar que decida no participar en la investigación por cualquiera de los motivos que exponga.
- Toda información recopilada será mantenida en estricta confidencialidad y con exclusivo fin académico.
- El Médico está obligado a guardar secreto profesional sobre hechos visto, oído o relatado en el ejercicio de su profesión.
- El Médico no revelará testimonio, hecho que le hayan sido confiados en el ejercicio de su profesión, salvo en los casos prescriptos por la ley.

RECURSOS HUMANOS

1 Coordinador, analista, investigador, recopiladores y revisores

RECURSOS FÍSICOS Y COSTOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Fotocopias de hojas de recolección de datos	Q. 10.00
Útiles de Oficina	Q 20.00
Tinta de Impresora	Q 200.00
Hojas de Impresión	Q. 50.00

V RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 168 pacientes distribuidos en 84 casos las cuales acudieron a la consulta externa en el periodo de enero a octubre del año 2016 y se seleccionaron 84 controles que cumplieran con las siguientes dos condiciones de pareamiento:

- a) Que presentaran Papanicolaou realizados en el Hospital Roosevelt
- b) Que estuvieran en el mismo intervalo en la escala de edad con relación al caso.

A continuación, se presenta un resumen de los resultados presentados por paciente con lesión premaligna de cérvix.

Tabla 1.

Variable	Porcentaje en pacientes con lesión premaligna de cérvix
Edad	37% tiene de 31-40 años
Escolaridad	93% son alfabetas
No. De parejas sexuales	46.4% tienen más de 3 parejas sexuales
Inicio de Vida sexual	54% inicio vida sexual antes de los 18 años
Infección con VPH	28.5% presenta infección por VPH
Primer parto antes de los 18 años	51.1% tuvo su primer parto antes de los 18 años
Paridad	63% tuvo más de tres partos
Hábito de fumar	30% son fumadoras
Uso de Anticonceptivos Orales	33% ha utilizado anticonceptivos orales

Descripción de la población de estudio según las variables sociodemográficas:

En el grupo de los casos se identificaron 41 pacientes con NIC I (48%), 28 pacientes con NIC II (33%) y 15 pacientes con NIC III (18%).

La edad de las pacientes identificadas como casos osciló entre 15 y 72 años. Las lesiones pre-malignas se presentaron principalmente en el grupo de 31 a 40 años, 36.9% (31/84) seguido del grupo de 21 a 30 años, 30.9% (26/84) y del grupo de 41 a 50 años, 21.4% (18/84). En menores de 21 años se presentaron 2 casos (2.38%) y en mayores de 51 años 7 casos (8.3%). (Tabla 1)

Al evaluar la relación entre la edad y la presencia de lesión pre-maligna se encontró un aumento en el riesgo significativo en el grupo etario de 31-40 años de edad presentando un

OR 2.1 IC 95% (1.082 - 4.250); P=0.02282. En el resto de grupos no hubo diferencia estadística significativa.

Tabla 2. Distribución por grupo etario

Edad	Casos	%	Control	%	OR (IC 95%)	P
10-20	2	2.38	4	5.9	0.48 (0.087 - 2.74)	0.4147
21-30	26	30.9	22	26.1	1.26 (0.645 - 2.472)	0.4949
31-40	31	36.9	18	21.4	2.14 (1.082 - 4.250)	0.0288
41-50	18	21.4	14	16.6	1.36 (0.628 - 2.960)	0.4329
> 51	7	8.3	12	14.2	0.54 (0.203 - 1.462)	0.2282

Por departamentos, el 63% de las pacientes vive en el departamento de Guatemala, seguido del departamento de Escuintla y Chimaltenango con el 7% en cada uno de ellos.

Por escolaridad, el 11.9% es analfabeta. el 36.9% de las pacientes tenía educación primaria, seguido por el 32.14% que tenía educación básica, en el grupo control 28.57% de las pacientes tenía educación primaria y el 40.4% tenía educación básica, sin embargo, no se encontró ninguna diferencia estadística en estas variables.

Tabla 3.

Escolaridad	Casos	%	Control	%	OR (IC 95%)	P
Ninguna	10	11.9	6	7.14	1.75 (0.608-5.0754)	0.2979
Primaria	31	36.9	24	28.57	1.46 (0.764-3.796)	0.2508
Básicos	27	32.14	34	40.47	0.69 (0.370-1.310)	0.2622
Diversificado	11	13.09	9	10.71	1.25 (0.491-3.208)	0.6342
Universitaria	5	5.95	11	13.09	0.42 (0.139-1.266)	0.1236

En el estado civil el 38% de los casos es unida así también 42.8% del grupo control. Sin embargo ninguna de las variables presenta diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.

Estado Civil	Casos	%	Control	%	OR (IC 95%)	P
Soltera	28	33.3	31	36.9	0.85 (0.453 - 1.611)	0.6279
Casada	20	23.8	14	16.6	1.56 (0.728 - 3.349)	0.2513
Unida	32	38.09	36	42.8	0.82 (0.442 - 1.520)	0.5297
Viuda	4	4.76	3	3.57	1.35 (0.292 - 6.225)	0.7004

Distribución de casos y controles según comportamiento sexual, antecedentes gineco obstétricos e infección por VPH.

A continuación se verán las variables relacionadas con el comportamiento sexual como el numero de parejas sexuales (mas de 3), inicio de vida sexual antes de los 18 años, y también las pacientes que presenten infección por VPH ya sea diagnosticada por citología o clínicamente.

Tabla 5.

Variable	Casos	%	Control	%	OR (IC 95%)	P
No. De Parejas Sexuales (más de 3)	39	46.4	19	22.6	2.96 (1.521 - 5.778)	P=0.001
IVS antes de los 18 años	45	53.5	27	32.14	2.43 (1.3008 - 4.5615)	P=0.005
Infección por VPH	24	28.5	5	5.9	6.32 (2.278 - 17.532)	P=0.0004

En relación a los antecedente gineco obstétricos se evaluó la relación entre las variables paridad, en la cual se tomaban como casos las pacientes con antecedente de 3 o mas partos eutócicos y las pacientes que hayan tenido su primer parto antes de los 18 años. Donde se encontraron los siguientes resultados

Tabla 6.

Variable	Casos	%	Control	%	OR (IC 95%)	P
Primer parto antes de los 18 años	43	51.1	32	38	1.47 (0.7908-2.750)	P=0.221
Paridad (3 o más partos)	53	63	21	25	5.12(2.641 - 9.959)	P=0.0001

Así también se evaluó la relación entre el hábito de fumar, el uso de anticonceptivos orales, y el uso de preservativo con la presencia de lesiones premalignas encontrando los siguientes resultados.

Tabla 7.

Variable	Casos	%	Control	%	OR (IC 95%)	P
Hábito de Fumar	26	30.9	13	15.4	2.51 (1.1894 - 4.3277)	P=0.001
Uso de Preservativo	15	17.8	25	29.7	0.5 (0.247 - 1.062)	P=0.07

VI DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En más del 90% de los casos de cáncer de cérvix se encuentra presente la infección por VPH, pero no todos los casos de infección por VPH desarrollarán cáncer o incluso lesiones precursoras, ello nos dice que existen factores que están asociados directa o indirectamente con el aumento en la probabilidad de desarrollar lesiones precursoras o cáncer, por lo que a continuación se discuten los resultados sobre los factores de riesgo evaluados y su relación con lesiones premalignas de cérvix.

En relación con el resultado de citología se dividieron los casos en tres grupos según el grado de neoplasia intraepitelial cervical, NIC I con 41 pacientes (48%), NIC II con 28 pacientes (33%) y NIC III con 15 pacientes (18%). Siendo NIC I la lesión pre-maligna más frecuente.

La variable edad se dividió en cuatro grupos encontrando lesiones pre-malignas principalmente en el grupo de 31-40 años con el 36.9% de las pacientes, seguido por el grupo de 21-30 años con el 30.9% de la población.

Encontrando una asociación estadística del grupo de 31-40 años con la presencia de lesión pre-maligna dos veces más en este grupo (OR=2.1) IC 95% (1.082 - 4.250); P=0.02282 y una diferencia estadísticamente significativa con los otros grupos de edad, siendo este grupo etáreo un factor de riesgo lo cual puede deberse a que las pacientes mayores de 30 años, al estar infectadas por VPH tienen más riesgo de presentar una infección persistente, a diferencia de los grupos más jóvenes, donde las infecciones son transitorias y la infección persistente es necesaria para que se desarrolle una neoplasia intraepitelial y el cáncer de cérvix.

En la variable escolaridad no se identificó asociación entre el nivel que presentaban las pacientes respecto a la presencia de lesiones premalignas, por lo que no se toma como un factor de riesgo.

En la evaluación del estado civil se identificó a las lesiones pre-malignas principalmente en el grupo de las pacientes Unidas con un 38.09% reportado en los casos y siendo esta también el predominante en el grupo control obteniendo un OR= 0.82 con un IC 95%(0.442-1.520) y una P= 0.5297, este resultado evidencia que no hay diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles y que por lo tanto no es un factor de riesgo.

Respecto al hábito de fumar evaluado en las pacientes se encontró 10 veces más la asociación entre las pacientes fumadoras y las lesiones pre-malignas con un OR=2.51, IC

95% (1.1894 a 4.3277) y una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles con una ($P=0.01$), por lo que puede considerarse un factor de riesgo.

En otros estudios la edad de la primera relación sexual y el embarazo precoz se ha asociado de manera independiente con el cáncer cervicouterino mostrando un OR de 4.3 y 5 veces respectivamente en menores de 18 años, Esta asociación disminuye a medida que aumenta la edad lo que sugiere que la infección por VPH en la adolescencia tiene mayor probabilidad de convertirse en infección crónica, debido a la falta de tratamiento o a que no se realizan papanicolaou, posteriormente aumentando el riesgo para el carcinoma.

Se realizó el análisis de comportamiento sexual en el cual se evaluó la relación del número de compañeros sexuales e inicio de vida sexual antes de los 18 años con la presencia de lesiones pre-malignas, se encontró que 38 de los casos presentó más de 3 parejas sexuales, encontrando en el grupo control un número de 19 pacientes con esta misma variable obteniendo un $OR=2.96$ con IC 95% (1.521 – 6.778), $P=0.001$, esta diferencia se encuentra estadísticamente significativo por lo que se puede identificar como un factor de riesgo.

En la variable IVS se encontró que 45 (53%) de los casos inicio vida sexual antes de los 18 años a diferencia del grupo control en el que se reportaron 27 pacientes que tuvieron IVS antes de los 18 años, obteniendo un $OR=2.43$, IC 95% (1.3008 – 4,5615) con una $P= 0.005$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa y este factor de riesgo se encuentra dos veces más asociado lesiones pre-malignas de cérvix.

En la relación de primer parto antes de los 18 años con presencia de lesiones pre-malignas no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles. Obteniendo un $OR=1.47$ con IC 95% (0.7908 – 2.750) $P=0.2217$

En la evaluación de la paridad si se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de casos y controles, obteniendo un $OR=5.12$, IC95% (2.6415 a 9.9590) y una $P=0.0001$ que nos brinda asociación 5 veces más entre las pacientes que tuvieron 3 o más partos y la presencia de lesiones pre-malignas.

Otros estudios reafirman esta relación entre alta paridad y cáncer cérvico uterino, aún no se han determinado las razones fisiológicas de esta relación; sin embargo, se ha considerado que los cambios hormonales relacionados con el embarazo y los traumatismos cervicales en el momento del parto pudiesen tener alguna función. Los resultados en estas variables evaluadas se ven reflejados en la investigación realizada por Muñoz, et al que comparte datos de ocho casos de estudio y controles sobre cáncer cérvico uterino y dos de cáncer in situ, en cuatro continentes, sugiere que las mujeres con tres o cuatro embarazos

a término presentaban 2,6 veces más alto de desarrollar cáncer que aquellas mujeres nulíparas; en tanto que las mujeres con siete partos o más tenían 3,8 veces mayor riesgo.

El uso de anticonceptivos orales demostró que puede ser un factor de riesgo debido a que se obtuvo un $OR=2.125$; IC 95% (1.0460 a 4.3170) $P=0.0371$, siendo esta diferencia entre casos y controles estadísticamente significativa, estos resultados puede observarse en el estudio de Moreno, et al en el que se ha estudiado la relación potencial entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y el desarrollo de cáncer cérvico uterino. El análisis que hicieron estos investigadores de los datos compartidos de diez estudios de casos y controles de pacientes con cáncer cérvico uterino in situ e invasor, indica que el uso por un plazo prolongado (alrededor de diez años) de anticonceptivos orales aumenta hasta cuatro veces el riesgo de desarrollar cáncer cérvico uterino en las mujeres que tenían además infección por virus papiloma humano.

En otros estudios se observó una fuerte asociación entre las lesiones premalignas y el cáncer de cérvix con el VPH 16, con un OR que oscila, entre 3.84 y 909.8 veces correspondiente a México y Paraguay, en el presente estudio en las pacientes que presentaron infección por VPH se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de casos y controles $OR=6.32$; IC 95 % (2.2782 a 17.5321). $P=0.0004$ demostrando una asociación 6 veces más entre la infección por VPH y lesiones pre-malignas.

En cuanto a la evaluación de la relación del uso de preservativo se obtuvo un $OR= 0.5$ IC 95% (0.2476-1.0629) $P=0.07$ evidenciando que podría funcionar como un factor de protección.

Con los resultados obtenidos se puede confirmar la hipótesis de investigación que planteaba una asociación entre los factores de riesgo como antecedentes obstétricos como haber tenido tres partos o más, comportamiento sexual como haber tenido mas de tres parejas sexuales e inicio de vida sexual antes de los 18 años y la infección por VPH en los cuales fue evidente la diferencia en el Odd Ratio entre las mujeres expuestas y las que no lo estuvieron a estos factores de riesgo.

Con el presente estudio se da a conocer la importancia de la realización de papanicolaou para detectar lesiones premalignas de cancer de cervix que son potencialmente curables por lo que es también prioritario el conocimiento de la situación actual en cuanto a cobertura del examen citológico, que es un procedimiento de fácil manejo, económico y que permite conductas de prevención que han disminuido la morbimortalidad mundial del cáncer del

cuello uterino, y sobre todo la documentación de la información que este examen nos proporciona, ya que pudo observarse que no se lleva el registro de muchas pacientes que consultan por resultado de papanicolaou lo que impide tener un seguimiento adecuado. Los resultados obtenidos en esta investigación hablan de la importancia que debe dársele en Guatemala a la Obtención de la citología cervical, por lo que podría realizarse un estudio sobre la cobertura de este examen y en base a ello implementar estrategias de promoción de salud dirigida a la prevención y detección temprana de lesiones premalignas de cáncer de cérvix.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Se encontró que el grupo etáreo de 31-40 años es un factor de riesgo para desarrollar lesiones premalignas. No se encontró asociación entre la procedencia, grado de escolaridad, estado civil, uso de preservativo y primer parto antes de los 18 años con las lesiones pre-malignas de cérvix
- 6.1.2 Se identificó como factores de riesgo para lesiones premalignas tener más de tres parejas sexuales, IVS antes de los 18 años, infección por VPH, haber tenido tres partos o más, tener hábito de fumar.
- 6.1.3 NIC I, es la lesión pre-maligna reportada con más frecuencia.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Al departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt, para que puedan implementar en la Consulta Externa, un plan educacional claro y acorde al contexto de la población sobre factores que incrementan el riesgo al desarrollo del cáncer de cervix y sobre la importancia de la realización de la prueba de papanicolaou, para prevención de futuros casos.
2. Al departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt efectuar un adecuado registro de las pacientes que se realizan papanicolaou, que permita una adecuada vigilancia epidemiológica y un adecuado seguimiento y tratamiento a los casos detectados
3. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Se recomienda promocionar los servicios de salud, utilizando medios de difusión masiva para llegar a pacientes con acceso limitado a los mismos, para poder tener una detección temprana de cáncer de cérvix que consiste en el tratamiento adecuado y a tiempo de las lesiones premalignas

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:295 – 304.
2. Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:364 – 368.
3. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252 – 258
4. Bosch FX. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3 – 13.
5. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:136 – 143.
6. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:89 – 96.
7. Solomon D. Chapter 14: Role of triage testing in cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:97 – 101.
8. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 973 – 6.
9. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesd 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the college of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004 ; 128 : 1224 – 9.
10. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 293 – 9.
11. Manos MM, Kinney WK, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999 ; 281 : 1605 – 10.

12. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 397 – 402.
13. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International Biological Study on Cervical Cancer* 2005; 12: 134-150

VIII ANEXO



Boleta de recolección de datos
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Departamento de Gineco-obstetricia



Investigador: Dra. Jessica Amarra

No. Boleta _____

No. Registro _____

Teléfono _____

Fecha: ____/____/____

Fecha consulta

Edad:

Escolaridad	
Estado Civil	
Edad de inicio de Vida Sexual	
Número Parejas sexuales	
Fuma	
Uso de Anticonceptivos orales	
Número de partos	
Neoplasia cervical intraepitelial	
Infección por virus de papiloma humano	
Uso de Preservativo	
Primer parto antes de los 18 años	

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede el permiso para reproducir total o parcial y por cualquier medio la tesis titulada “**FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CITOLOGÍA CERVICAL**” para propósito de consulta académica, sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción total o parcial.