



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**“Identificación de factores de riesgo para lesión
escamosa intraepitelial de alto grado y cáncer
cervicouterino, un estudio de casos y controles”**

Tesis que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

Presenta:

M.C. CLAUDIA LORENA VALENCIA ELIZONDO

Director(a) de Tesis

DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ

San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 9 de mayo de 2014





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

Of. No MCBS/2014/37
Asunto: Asignación de Jurado de Examen

M.C. Claudia Lorena Valencia Elizondo
Candidata a Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud

Por este conducto le comunico el jurado que le fue asignado a su Tesis titulada "Identificación de factores de riesgo para lesión escamosa intraepitelial de alto grado y cáncer cérvico uterino. Un estudio de casos y controles", con el cual obtendrá el **Grado de Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud**; después de revisar la tesis mencionada y haber realizado las correcciones acordadas, han decidido autorizar la impresión de la misma.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTE	DR. HÉCTOR PONCE MONTER
PRIMER VOCAL	DRA REBECA MARÍA ELENA GUZMÁN SALDAÑA
SECRETARIO	DR. SEGIO MUÑOZ JUÁREZ
SUPLENTE	MTRO. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
SUPLENTE	MTRO. RAÚL VIEYRA ARREDONDO

Sin otro asunto en particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"
San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 24 de marzo de 2014

M.C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR

M.C. ESP. MARICÉLA GUEVARA CABRERA
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO ICESA

DR. JUAN ELIEZER ZAMARRIPA CALDERÓN
COORDINADOR DEL PROGRAMA



Laboratorio de Materiales Dentales / Clínica de Odontología Ciudad del Conocimiento carretera Pachuca Tulancingo Km. 4.5
Mineral de la Reforma Hgo. C.P. 42184 Tel: (771) 7172000 ext. 6991 correo electrónico mtria_bio_sal@uah.edu.mx



Durante el desarrollo de estos estudios, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de beca 332642/233113.

Durante el periodo _____ de 20__ se realizó una estancia (internacional o nacional) de investigación en la Facultad de _____ de la Universidad _____, en _____ (ciudad y país), apoyada por Beca Mixta del CONACyT.

Se otorga un agradecimiento a instancias de la Secretaría de Salud de Hidalgo como son: Hospital General Pachuca, Jurisdicción Sanitaria No. 1 Pachuca y a la Coordinación Médica Municipal de Pachuca por las facilidades otorgadas en la realización del presente estudio.

Dedicatorias y agradecimientos

A mi hijo Jafeth Moreno, por toda la paciencia, tolerancia y sacrificio que representó la ausencia de tiempo y dedicación de mi persona para poder cumplir este cometido, y no obstante, seguir siendo un hijo extraordinario.

A la vida que me dio el valor y la oportunidad de poder tener y realizar un sueño más.

A mi abuela Leonor Orozco y mi tía Ana María Valencia, por enseñarme el valor de la preparación académica y ser así las mayores forjadoras de metas desde mi niñez.

A las amigas y amigos que estuvieron acompañando: Diana Reyes, Bety Sánchez, Chely Téllez, Arleht Ángeles, Conchita Márquez, Lilia Castro, Javier Hernández, Raúl Vieyra.

A Rosy Ortiz.... Ella y yo sabemos el porqué.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	vii
ÍNDICE DE TABLAS	viii
ABREVIATURAS.....	x
RESUMEN	xii
ABSTRACT.....	xiv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
II.1 Generalidades	3
II.1.1 <i>Epidemiología</i>	3
II.2 Antecedentes del problema	10
II.2.1 <i>Factores de riesgo</i>	14
II.2.2 <i>Factores de orden sociodemográfico</i>	15
II.2.3 <i>Factores de comportamiento sexual</i>	18
II.2.4 <i>Factores de riesgo reproductivo</i>	21
II.2.5 <i>Otros factores de riesgo</i>	22
II.3 Marco Teórico.....	23
II.3.1 <i>Infección clínica</i>	25
II.3.2 <i>Infección subclínica</i>	25
II.3.3 <i>Infección latente</i>	25
II.3.4 <i>Patogenia</i>	26
II.3.5 <i>Infección</i>	26
II.3.6 <i>Incubación</i>	26
II.3.7 <i>Expresión activa</i>	27
II.3.8 <i>Métodos diagnósticos</i>	27
III. JUSTIFICACIÓN.....	30
III.1 Planteamiento del problema.....	30
III.2 Pregunta de investigación	31
IV. HIPÓTESIS	31
V. OBJETIVOS.....	31
V.1 Objetivo General	31
V.2 Objetivos Específicos.....	31
VI. MATERIAL Y MÉTODO	32
VI.1 Diseño epidemiológico.....	32
VI.2 Ubicación espacio temporal	32
VI.3 Selección de la población de estudio	32

VI.3.1	<i>Criterios de inclusión</i>	32
VI.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	33
VI.3.3	<i>Criterios de eliminación</i>	33
VI.4	Determinación de tamaño muestral.....	33
VI.5	Diseño muestral.....	38
VI.6	Fuentes de información, instrumentos y técnicas	38
VI.7	Procesamiento de la información	39
VI.8	Operacionalización de variables	39
VI.9	Plan de análisis	43
VI.9.1	<i>Análisis Univariado</i>	43
VI.9.2	<i>Análisis Bivariado</i>	44
VI.9.3	<i>Análisis Bivariado Estratificado</i>	44
VI.9.4	<i>Análisis Multivariado</i>	45
VI.10	Aspectos éticos	45
VI.11	Garantía de calidad de la información.....	45
VII.	RESULTADOS	46
VII.1	Análisis Univariado	46
VII.2	Análisis Bivariado	51
VII.3	Análisis Multivariado	67
VIII.	DISCUSIÓN.....	78
IX.	CONCLUSIONES.....	82
X.	RECOMENDACIONES	84
XI.	BIBLIOGRAFÍA.....	88
XII.	ANEXOS.....	108
XIII.	GLOSARIO.....	111

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Incidencia mundial de Cáncer cervicouterino en todas las edades. Informe Globocan IARC 2002 y 2008.	5
Ilustración 2. Incidencia de Cáncer cervicouterino en las Américas	6
Ilustración 3. Tasas de Mortalidad por Ca Cu en México 2002 – 2008.	7
Ilustración 4. Tendencia de la Mortalidad por Cáncer Cérvico Uterino en México 1980-2008*	8
Ilustración 5. Mortalidad por Cáncer cervicouterino y Cáncer de mama. México, 2008.....	9
Ilustración 6. Distribución de población de estudio según ocupación. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	47
Ilustración 7. Distribución de población de estudio según realización previa de citología cervical. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	50
Ilustración 8. Distribución de población de estudio según sintomatología Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	51
Ilustración 9. Distribución de casos y controles según utilización de preservativo. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	59
Ilustración 10. Realización de citología cervical previa según casos y controles. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	60
Ilustración 11. Distribución de sintomatología según casos y controles. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	61
Ilustración 12. Hallazgos colposcopicos según casos y controles. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cuadro de equivalencia entre las diferentes clasificaciones.....	11
Tabla 2. Historia Natural de la NIC.....	12
Tabla 3. Variables Dependientes	40
Tabla 4. Variables Independientes.....	40
Tabla 5. Distribución de población de estudio según escolaridad. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	46
Tabla 6. Distribución de población de estudio según estado civil. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	48
Tabla 7. Distribución de población según presencia o ausencia de factores reproductivos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	49
Tabla 8. Distribución de casos y controles según escolaridad. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	53
Tabla 9. Distribución de casos y controles según estado civil. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	54
Tabla 10. Distribución de casos y controles según ocupación. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	55
Tabla 11. Distribución de casos y controles según hábito tabáquico. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	56
Tabla 12. Distribución de casos y controles según antecedentes gineco-obstétricos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	57
Tabla 13. Distribución de casos y controles según uso de métodos de planificación familiar. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	58
Tabla 14. Razón de momios según antecedentes gineco obstétricos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	63
Tabla 15. Razón de momios según uso de métodos de planificación familiar. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	64
Tabla 16. Razón de momios según sintomatología. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	65
Tabla 17. Razón de momios según otros factores de riesgo. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	66

Tabla 18. Razón de momios según hallazgos colposcopicos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	67
Tabla 19. Modelo de regresión logística ajustado según factores gineco obstétricos en LEIAG. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	68
Tabla 20. Modelo de regresión logística ajustado según factores gineco obstétricos en Ca Cu. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	69
Tabla 21. Modelo de regresión logística ajustado según métodos de control natal en LEIAG. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	70
Tabla 22. Modelo de regresión logística ajustado según métodos de control natal en Ca Cu. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	71
Tabla 23. Modelo de regresión logística ajustado según sintomatología en LEIAG. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	72
Tabla 24. Modelo de regresión logística ajustado según sintomatología en Ca Cu. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	73
Tabla 25. Modelo de regresión logística multinomial según factores gineco obstétricos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	74
Tabla 26. Modelo de regresión logística multinomial según métodos de control natal. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012.....	75
Tabla 27. Modelo de regresión multinomial según sintomatología y hallazgos colposcopicos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012	76

ABREVIATURAS

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ASC:	Abnormal Squamous Cells, células escamosas anormales
Ca:	Casos
Ca Cu:	Cáncer Cérvico Uterino
Co:	Controles
DIF:	Desarrollo Integral para la Familia
DIU:	Dispositivo Intrauterino
DOC:	Detección Oportuna de Cáncer
FIGO:	Federación Internacional de Gineco obstetricia
Globocan:	Agencia Internacional de Investigación en Cáncer
IARC:	International Agency in Research of Cancer
IC:	Intervalo de Confianza
IMSS:	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE:	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
ITS:	Infecciones de Transmisión Sexual
IVPH:	Infección por Virus del Papiloma Humano
IVSA:	Inicio de Vida Sexual Activa
LAMS:	Latin American Screening, Multicentre Trial Testing
LEIAG:	Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado
LEIBG:	Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado
LESPH:	Laboratorio Estatal de Salud Pública de Hidalgo
LSIL:	Low Squamous Intraepithelial lesion
NIC I:	Neoplasia Intraepitelial Cervical Leve
NIC II:	Neoplasia Intraepitelial Cervical Moderada
NIC III:	Neoplasia Intraepitelial Cervical Severa
NOM:	Norma Oficial Mexicana
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds Ratio
PCR:	Polymerase Chain Reaction, Reacción en Cadena Polimerasa

PEMEX:	Petróleos Mexicanos
RHNH:	Registro Histopatológico Nacional de Neoplasias Malignas
RM:	Razón de Momios
SSA:	Secretaría de Salud
SSH:	Secretaría de Salud de Hidalgo
STATA:	Data analysis and Statistical Software
TGI:	Tracto Genital Inferior
VIH:	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPH:	Virus del Papiloma Humano

RESUMEN

El cáncer cérvico uterino (Ca Cu) es una de las enfermedades tumorales de las cuales en el momento actual se puede determinar cuáles son las causas y cuáles son los factores de riesgo para que una mujer desarrolle este tipo de tumor.

El Ca Cu se considera hoy en día una infección de transmisión sexual que se asocia a una infección crónica por virus oncogénicos del Papiloma Humano. Actualmente existe evidencia suficiente epidemiológica y molecular que ha concluido que prácticamente todos los casos de carcinoma cérvico uterino y sus lesiones precursoras están causados por una infección por virus del papiloma humano (VPH).

La infección por VPH es muy frecuente, de hecho durante la etapa de mayor actividad sexual la prevalencia dependiendo del tipo de población y del país puede ser de más del 40%. Esto quiere decir, que prácticamente casi la mitad de la población en algún momento de su vida va a ser portador o va a estar infectado por VPH. La prevalencia va disminuyendo con la edad y llegando a los 30 años de edad puede ser del 5 al 10% pero se sabe que la gran mayoría de estas infecciones tienden a la regresión espontánea. La infección por VPH en el área genital no implica la carcinogénesis *per se*. La persistencia de esa infección después de dos años es el punto crucial para el desarrollo del Ca Cu.

Ahora bien, para saber que mujeres están en posibilidad de tener persistencia de esa infección y poder llegar a desarrollar cáncer se deben considerar dos tipos de factores: Los inherentes al virus y los factores inherentes a la paciente.

Dentro de los factores inherentes al virus tenemos: el tipo de virus, la carga viral, la inserción e integración del virus al genoma. Dentro de los factores inherentes a la paciente están: género, edad de 25 a 64 años, edad de inicio de vida sexual activa (IVSA) antes de los 18 años ya que entre más temprano inicie una paciente a tener relaciones sexuales mayor será el número de parejas sexuales que tendrá durante su vida; la multiparidad representa un riesgo de 4.99 de presentar Ca Cu; antecedentes de infecciones de transmisión sexual; múltiples parejas sexuales; hábito tabáquico ya que las pacientes que fuman tienen una menor capacidad de presentar regresión espontánea de la infección por VPH; desnutrición y dieta baja en antioxidantes que debilita el sistema inmunológico el cual no será capaz de eliminar la infección por VPH; presencia de algún tipo de inmunodeficiencia adquirida como la infección por VIH ya que aumenta la prevalencia,

incidencia y persistencia de la infección por VPH; y un hecho que es de vital importancia: es Nunca haberse practicado un estudio citológico cervical.

Todos estos factores de riesgo han sido analizados ampliamente en diferentes contextos y diversos países incluyendo a México. Con la finalidad de identificar los factores de riesgo asociados a lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y Ca Cu en las mujeres de Pachuca de Soto se realizó el presente estudio con diseño analítico observacional de tipo casos y controles, retrospectivo, la determinación del tamaño muestral se realizó por fórmula y el diseño muestral fue de tipo probabilístico, el plan de análisis se realizó a tres niveles: univariado, bivariado y multivariado mediante regresión logística multinomial, todo esto a través del paquete estadístico STATA.

Los resultados muestran como algunos factores de riesgo son concordantes con lo reportado en la literatura mundial, por ejemplo: La edad de IVSA, el número de parejas sexuales, la multiparidad vaginal, la gestación múltiple y el uso de hormonales orales y de depósito incrementan el riesgo de presentar LEIAG o Ca Cu en las mujeres objeto del estudio. Cabe destacar que en el presente estudio se analizó la presencia de ectopia cervical como un posible factor de riesgo, el cual presentó significancia estadística.

El análisis de factores de riesgo a nivel local puede servir como un punto de partida que ayude a orientar y enfocar las políticas de salud locales para dirigir correctamente las líneas de acción hacia el grupo vulnerable y de esta forma poder incidir en la disminución de presentación de casos.

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the most common tumoral diseases which in the present time it can be determine what are the causes and the risk factors that a women must have to develop this disease.

Nowadays, Cervical Cancer is considered a Sexually transmitted disease cause by a chronic infection by oncogenic types of Human papilloma virus. There is sufficient epidemiological and molecular evidence that shows that almost all cases of cervical cancer and its precursory lesions are due to human papillomavirus infection.

Human papilloma virus infection is very often, in fact, the prevalence during the stage of major sexual activity can be over 40% according to the condition of population and the country. This means, that half of the population in any time of their life would have HPV infection or can be an asymptomatic carrier. Prevalence decrease as age increases and at the age of 30 can be in 5 to 10%, although is well known that all these infections can have spontaneous regression. Human papilloma virus infection of the low genital tract doesn't mean carcinogenesis, but the persistence of this infection after two years is an important factor for developing cervical cancer.

However, in order to know which woman has possibility to have persistence infection and develop cancer, we must consider two types of risk factors: the ones inherent to virus and the ones inherent to the patient.

Those involving virus are: type of HPV, viral load, the insertion and integration to the genome. The risk factors inherent to patient are: gender, age between 25 to 64 years, age of first sexual intercourse before 18 years because when a woman begins sexual intercourse at early age will have more sexual partners through her life; multiparity has a risk of 4.99 to develop cancer; past sexually transmitted diseases; multiple sexual partners; smoking habit in ladies decreases the possibility of spontaneous regression of HPV infection; malnutrition, and low antioxidants dietary that weaken the immunologic system, which won't be able to eliminate HPV infection; presence of an acquired immuno deficiency such as Human Immunodeficiency Acquired that increases prevalence, incidence and persisting HPV infection; and finally a very special factor is women who has never gone to cervical cytology.

All these risk factors have been widely analyzed in different circumstances and countries including Mexico. In order to identify risk factors associated to HSIL and cervical cancer in women of Pachuca de Soto an analytic, observational, retrospective, case control study was developed, sampling determination was made by formula, random sample design. The analysis of data was made in three levels: simple analysis, stratified data and logistic regression with STATA statistical package.

Results show how some risk factors concordance with what is reported in world literature as age of first sexual intercourse, multiple sexual partners, vaginal multiparity, multi gestations, use of oral and deposit contraceptives hormones. It should be noted that in this study cervical entropy was analyzed as a possible risk factor that had statistical significance.

The risk factors analysis with local women can be a starting point that orient and focus local health policies to correctly direct lines of action into vulnerable group and therefore, influence to reduce the presence of cervical cancer.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino (Ca Cu) es un problema prioritario de salud pública, no solamente por su magnitud creciente y la trascendencia en las esferas individual, familiar, social y económica, sino porque se trata de una enfermedad que es prevenible casi en un 100% (1, 2)

El Ca Cu, es una enfermedad neoplásica maligna que se origina en el cérvix uterino y la historia natural de este padecimiento sin intervención, conlleva a la muerte. Sin embargo, es importante mencionar que ningún otro órgano es tan accesible en términos de diagnóstico y tratamiento como el cérvix. Esta accesibilidad tan peculiar para el estudio celular y tisular, así como para su revisión directa exhaustiva, ha permitido una intensa investigación de la naturaleza de sus lesiones pre malignas y malignas. (2)

El Ca Cu es la neoplasia más frecuente en mujeres de países en vías de desarrollo y la sexta en países desarrollados.(3) Actualmente es el segundo cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo, de los cuales 78% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo. En México, el 13.9% de las defunciones en mujeres corresponde a Ca Cu y 15% a cáncer de mama.(4) No obstante se hable de países desarrollados o en vías de desarrollo, es más frecuente en mujeres de estrato socioeconómico bajo y está asociado a múltiples parejas sexuales e inicio temprano de la vida sexual, lo cual las hace vulnerables, con un efecto negativo para sus familias y comunidades al perderse de forma prematura mujeres que son jefas de familia, madres, esposas, etcétera, todas ellas con un papel irremplazable. Como irremplazable es el hecho que también, en ambos tipos de países la incidencia y mortalidad se reducen con el tamizaje (5, 6)

El Ca Cu es prevenible si se detectan y tratan sus lesiones precursoras y cuando se detecta en etapas tempranas(7), por lo que se establece que la persistencia de la alta mortalidad por esta causa, obedece no solo a la falta de recursos e inversión, sino también a la falla en la organización de servicios de salud para la detección temprana y atención del Ca Cu (1, 8)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce dos componentes en los programas de detección temprana del cáncer:

- El tamizaje o detección temprana, que es la identificación temprana de la enfermedad en fase preclínica a través de la utilización de pruebas que puedan ser aplicadas de forma rápida y extendida a población en riesgo.
- El diagnóstico temprano basado en actividades de educación a la población y de capacitación al personal de salud para identificar de manera precoz los síntomas y signos de cáncer que conduzcan al diagnóstico y tratamiento tempranos. (9)

Actualmente, la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) se considera causal del Ca Cu, sin embargo no es suficiente para su desarrollo. Esto sugiere que otros factores adicionales que actúan conjuntamente con el VPH influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad. (1, 10-12)

Múltiples estudios a nivel mundial han analizado diversos factores de riesgo(13), sin embargo, a nivel local la información disponible sobre estos factores de riesgo es escasa. Por lo que el presente estudio estará centrado en el análisis de los factores de riesgo presentes en las mujeres con diagnóstico histopatológico de Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LEIAG) comparado con aquellas que presentan Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LEIBG).

II. ANTECEDENTES

II.1 Generalidades

El Ca Cu sigue siendo el segundo cáncer más común en las mujeres en todo el mundo que es un reflejo de inequidad social considerada como una enfermedad de la pobreza aunque es una enfermedad teóricamente prevenible. (10)

Hay cuatro condiciones que nos reflejan las inequidades del Ca Cu: 1) el acceso desigual a los servicios de salud en mujeres pobres. 2) La mala calidad y escasa infraestructura de la detección oportuna de cáncer en área rural. 3) Prevención primaria con vacunación inaccesible por el costo y 4) inequidad de género ya que es una enfermedad propia de mujeres.

Tiene mayores tasas de incidencia y mortalidad no solo en Latinoamérica sino también en países pobres donde no existen programas organizados de prevención y control de cáncer cervical, en áreas rurales o conurbadas donde la oferta de servicios preventivos es baja y la cobertura de citología cervical es baja. Se ha descrito que la enfermedad es particularmente alta en mujeres con alta mutiparidad debido a la interacción que se sucede entre la infección persistente por VPH y el trauma durante los partos incrementan la susceptibilidad de desarrollar Ca Cu. En áreas geográficas donde no existe cobertura de seguridad social es también frecuente por lo que se ha considerado como enfermedad asociada al bajo desarrollo social de los países ya que es frecuente su presentación en mujeres con bajo nivel educacional.

A nivel mundial los cinco mayores tipos de cáncer que se han descrito por la IARC, incluyen al Ca Cu en tercer lugar en orden de frecuencia después del cáncer de mama y de colon en las mujeres.

II.1.1 Epidemiología

Anualmente se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 530,000 casos nuevos al año en el mundo potencialmente prevenibles y aproximadamente 230, 000 mueren por esta causa. En países en desarrollo, su incidencia llega hasta 40 por 100,000 mujeres.(14) Las estadísticas muestran que 83% de los casos nuevos y 85% de las muertes

ocasionadas por esta neoplasia ocurren en estos países(4). Latinoamérica se ha considerado tradicionalmente un área endémica de infección por VPH y consecuentemente de elevada incidencia y mortalidad por Ca Cu. Centroamérica, Venezuela, Ecuador, Perú y Bolivia representan las áreas geográficas en Latinoamérica con más alta frecuencia de la enfermedad, incluso similar a algunos países de África donde no existen programas de prevención y control.

La prevalencia global de estas lesiones pre invasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 años para NIC III. La tasa de progresión de la neoplasia epitelial intracervical se encuentra entre el 6 y el 34%(15-17)

En los países de Europa Occidental (Finlandia, España, Suecia y Francia) y de Asia (China y Japón) las tasas son bajas. Se calcula que en todo el continente Americano, incluyendo Canadá y los Estados Unidos, cada año se presentan casi 68,000 casos nuevos de cáncer cervicouterino. Asimismo, existe una incidencia relativamente alta de esta localización en Brasil, Paraguay y Perú y una incidencia relativamente baja en Cuba y Puerto Rico(18). El país que tiene la más alta incidencia es Nicaragua, se estima que 40 por cada 100,000 mujeres presentan la enfermedad y por consiguiente su tasa de mortalidad también es muy alta, junto con Honduras, El Salvador, Bolivia, Paraguay Perú tienen tasas de mortalidad 10 veces mayores a la que tienen mujeres que residen en Puerto Rico.

En la región de las Américas el rango de edad más afectado es de 15 a 44 años de edad.

En México el cáncer ocupó el segundo lugar como causa de mortalidad general y el Ca Cu fue la principal causa de muerte por neoplasias entre las mujeres mayores de 25 años. Según datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNH), durante el año 2002 se registraron 4,512 defunciones por Ca Cu, que representaron el 8.03% del total de las muertes ocurridas por cáncer, con una tasa de mortalidad de 18.3 x 100,000 mujeres de 25 y más años. De estos decesos la mayor tasa de mortalidad se registró en las mujeres con 65 y más años de edad (62.3), seguida del grupo de 45 y 64 años (28.3). Sin

embargo, cabe señalar que se encontraron 192 defunciones (2.2) entre mujeres de 25 a 34 años. El 85% de las defunciones por este tipo de cáncer según tipo de institución se concentraron en SSA e IMSS.

Según datos reportados en el informe de cáncer mundial (Globocan) de la Agencia Internacional de Investigación en cáncer, la tasa de incidencia por Ca Cu en México ha presentado un marcado descenso en su presentación, con 29.5 casos nuevos por cada 100,000 mujeres en 2002 que lo ubicaban como un país con incidencia relativamente alta a 19.2 casos por cada 100,000 mujeres en 2008, lo cual lo ubica como un país con incidencia intermedia (ilustraciones 1 y 2).

Ilustración 1. Incidencia mundial de Cáncer cervicouterino en todas las edades. Informe Globocan IARC 2002 y 2008.

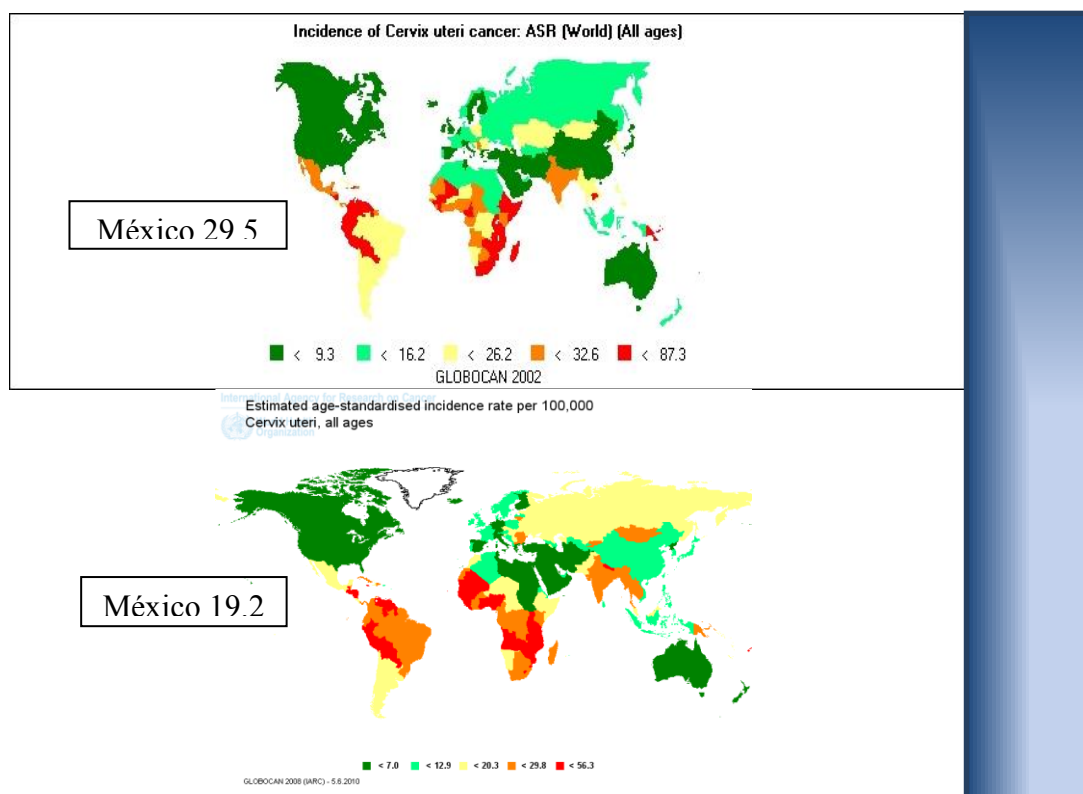
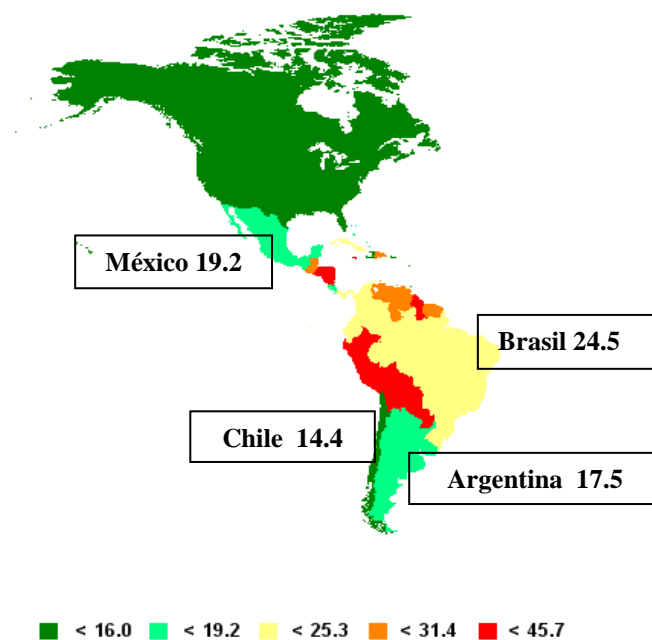


Ilustración 2. Incidencia de Cáncer cervicouterino en las Américas

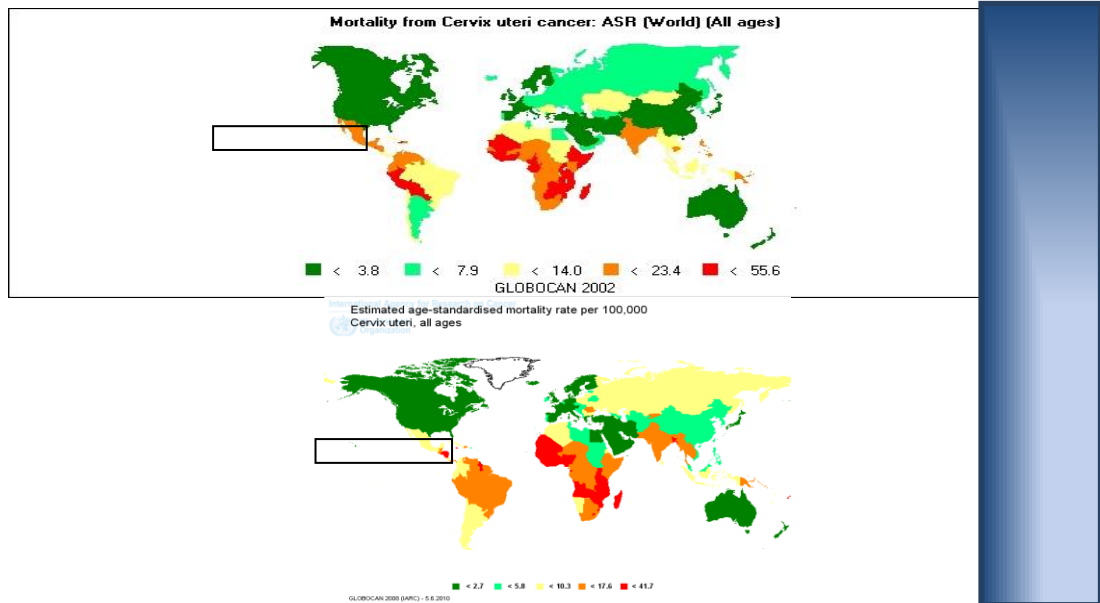
International Agency for Research on Cancer
Organization
Estimated age-standardised incidence rate per 100,000
Cervix uteri, all ages



GLOBOCAN 2008 (IARC) - 4.6.2010

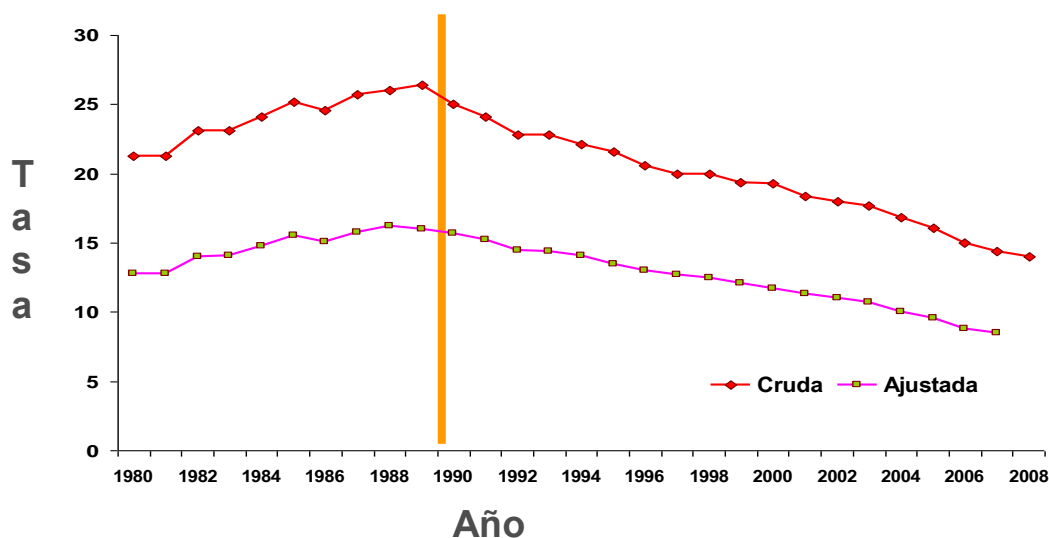
De la misma manera la reducción en la tasa de mortalidad por Ca Cu es evidente, la cual en 2002 era de 14.1 y para 2008 se estimó en 9.7 por cada 100,000 mujeres de todas las edades (Ilustración 3)

Ilustración 3. Tasas de Mortalidad por Ca Cu en México 2002 – 2008. Informe Globocan



En México la mortalidad por Ca Cu ha mantenido una tendencia descendente los últimos 15 años, con una tasa de 25.3 defunciones por 100,000 mujeres de 25 y más años de edad en 1990 y de 14.6 en 2006, lo que representó un descenso del 45% (Ilustración 4) debido a los esfuerzos gubernamentales de mayor cobertura de detección mediante la citología cervical y de mejoramiento de condiciones socioeconómicas, cambio en los patrones de estilo de vida como disminución de la natalidad en los últimos 25 años han dado como resultado reducción de la mortalidad por esta enfermedad

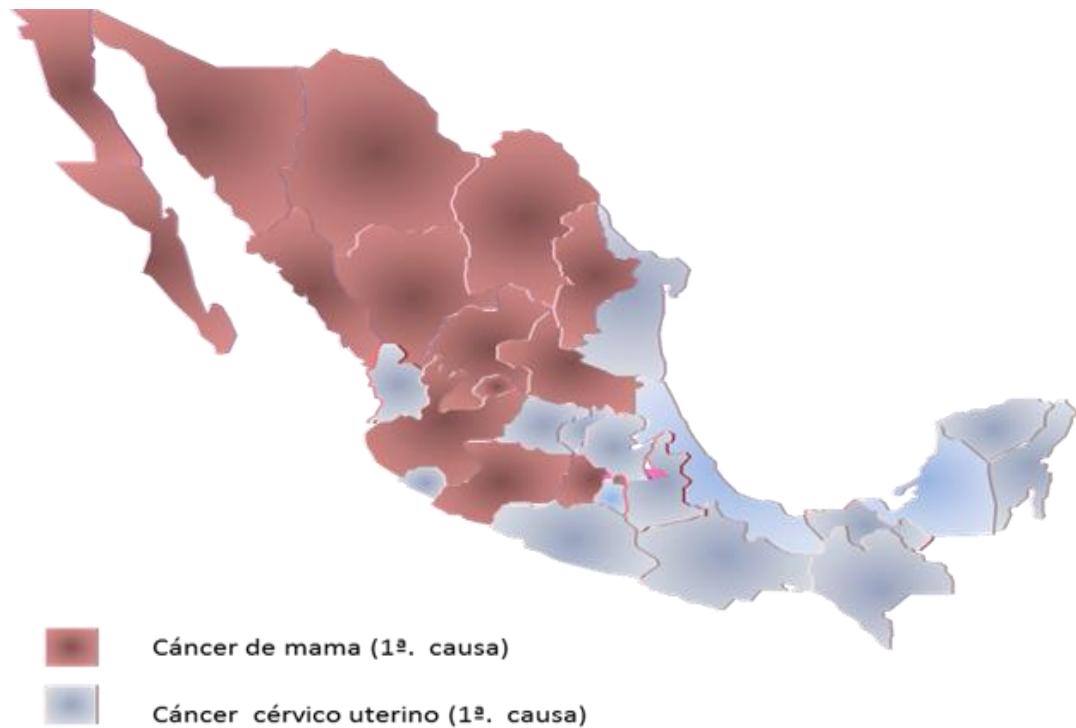
Ilustración 4. Tendencia de la Mortalidad por Cáncer Cérvico Uterino en México 1980-2008*



La disminución gradual de la tasa de mortalidad que se inició a principios de los años 90, ha sido más rápida en los últimos seis años, como resultado de la confluencia de diversos factores: incremento en la cobertura, creación de servicios de colposcopia, centros oncológicos, mayor conciencia de las mujeres sobre la importancia de la prevención y mayor apoyo financiero.(1)

Sin embargo, esta disminución no ha sido homogénea en todo el país; de manera similar al comportamiento mundial, en México la mayor mortalidad se concentra en los estados con un menor índice de desarrollo humano y en zonas rurales (Gráfico 5), aún persisten marcadas diferencias de la mortalidad entre los estados asociadas a la desigualdad social.

Ilustración 5. Mortalidad por Cáncer cervicouterino y Cáncer de mama. México, 2008



En Hidalgo, el 49.7% de la población femenina está representada por el grupo de mujeres de 25 a 64 años, en las cuales se obtuvo una cobertura de 54.65% de detección con citología cervical de primera vez en el año 2008.

El fracaso de los programas de prevención en los países en desarrollo es multicausal, por un lado se relaciona con la falta de demanda oportuna por la población blanco (acuden cuando tienen síntomas de la enfermedad, los cuales se manifiestan en las etapas tardías) y por otro, con la falta de organización y control de la calidad de los servicios involucrados. Un programa efectivo de prevención de cáncer cervicouterino debe centrarse en tres factores críticos:(1)

1. Alcanzar coberturas de tamizaje en la población blanco asintomática, iguales o mayores a 80%, con un periodo entre detecciones de 3 años con la citología cervical.

2. Ofrecer exámenes de calidad aceptables para la población.
3. Asegurar diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos, en las mujeres con resultados anormales.
4. El seguimiento de casos
5. Vigilancia epidemiológica

Durante el año 2008 año la Jurisdicción Pachuca obtuvo una cobertura de 57.82% y el municipio de Pachuca de Soto presentó una cobertura de 19.61% ubicándose por debajo de la media estatal y jurisdiccional.

Esta cobertura se ve reflejada en la tasa de mortalidad del municipio, que como se mencionó anteriormente, en los últimos cuatro años ha superado la tasa jurisdiccional, concentrando más del 70% del total de las defunciones ocurridas en la jurisdicción.

En contraste con la mortalidad, la morbilidad por lesiones precursoras de cáncer cérvico uterino presenta problemas de subregistro, lo cual está condicionado por situaciones como:

- Bajas coberturas de detección, por lo cual al no tomar muestras no se realiza diagnóstico de estas y por lo tanto no hay registros.
- Realización de citologías a mujeres que no se encuentran en el grupo prioritario de riesgo.

II.2 Antecedentes del problema

El Ca Cu está precedido por una serie de lesiones precursoras que generalmente se desarrollan de modo lento precediendo al cáncer invasivo(19). En 1953 Reagan y col. acuñaron el término “displasia” para referirse a las alteraciones histológicas que constituyen la etapa preinvasora del Ca Cu. El término displasia significa maduración anormal de las células idénticas a las del carcinoma *in situ*, pero que están confinadas sólo a una parte del espesor de la mucosa cervical. La displasia fue clasificada en leve, moderada y grave (20).

Richard en 1967 utilizó el término “neoplasia intraepitelial cervical” (NIC) para referirse a las mismas características de daño epitelial en células que provienen de displasia y carcinoma *in situ* por lo que las englobo en este término (21, 22)

Un grupo de especialistas del Hospital de Bethesda en Maryland, EUA, utilizó los términos “lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado” y “lesiones escamosas de alto grado” para clasificar a las lesiones preinvasoras del Ca Cu (21)(Tabla 1), su fundamento radica en que, si bien todas las lesiones preinvasoras del cérvix tienen la capacidad de convertirse en lesiones malignas invasoras que causan la muerte, la infección por VPH y la displasia leve se consideran lesiones de bajo grado de severidad con menos probabilidades de evolucionar a una lesión invasora mientras que la displasia moderada y la grave se consideran lesiones de alto grado de severidad y con mayores posibilidades de evolucionar a lesiones francamente invasoras.(23, 24)

Tabla 1. Cuadro de equivalencia entre las diferentes clasificaciones.

Sistema Bethesda	Normal		Lesiones escamosas intraepiteliales de Bajo grado (LEIBG)		Lesiones escamosas intraepiteliales de Alto grado (LEIAG)		
Richart	Normal		Coilocistosis	NIC I	NIC II	NIC III	
Reagan	Normal		Displasia leve		Displasia Moderada	Displasia Severa y cáncer <i>in situ</i>	
Papanicolaou	Clase I Negativo	Clase II Inflamatorio	Caso sospechoso			Clase IV altamente sospechoso	Clase V Cáncer invasor

Tomado de: De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Patología y tratamiento del tracto genital inferior, Editorial Masson, Barcelona. 2001

La OMS ha recomendado el uso de estas clasificaciones a través del tiempo, actualmente la clasificación de Bethesda modificada en 2001 es la que se utiliza oficialmente en nuestro país, se incluye en los informes de solicitud y reporte de resultados de citología cervical acompañada de las clasificaciones de Reagan y Richart (23).

El Ca Cu es originado por alteraciones celulares en el epitelio cervical el cual se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras (25). El proceso evolutivo de los cambios celulares patológicos del cérvix como lesiones preinvasoras a neoplasia invasora es un proceso lento. El tiempo necesario para la progresión es difícil de establecer de acuerdo a los estudios de diferentes autores (26). En promedio transcurren un mínimo de cuatro años y un máximo de 12 años, pasando previamente por todos los grados de severidad mencionados en la clasificación de Richart. Conforme avanza el grado de severidad de la NIC el epitelio disminuye su capacidad de regresar a la normalidad y de auto regeneración (15, 20, 21).

Östor menciona que el 57% de las NIC I sanan espontáneamente presentando progresión a enfermedad invasiva el 1%; 43% de las NIC II muestran regresión espontánea y solo 5% progresan a enfermedad invasiva, 32% de las NIC III muestran este mismo comportamiento de regresión a benignidad evolucionando a malignidad el 12% (16) (Tabla 2)

Tabla 2. Historia Natural de la NIC.

	Regresión (%)	Persistencia (%)	Progreso a carcinoma <i>in situ</i> (%)	Progreso a enfermedad invasiva (%)
NIC I	57	32	11	1
NIC II	43	35	22	5
NIC III	32	< 56	-	> 12

Tomado De Östor, 1993

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a los avances en biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el rol del VPH en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del

cuello uterino y han tenido importantes implicaciones en la metodología de tamizaje, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (27-29).

Actualmente está bien establecido que el principal factor causal de cáncer cervicouterino es la infección por VPH (10, 11, 30, 31). El VPH se considera un virus antiguo, que pertenece a una familia de viejos conocidos que infectan prácticamente a toda la humanidad, es un virus con un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, circular con alrededor de 8000 pares de bases con una cápside icosaédrica (L1/L2) en la actualidad su biopatología se conoce bien y se halla en desarrollo (29, 32-35).

Hasta el momento se han identificado más de 100 tipos de VPH, pero las nuevas secuencias parciales de ADN del VPH indican la existencia de más. (27, 36, 37) Algunos tipos de VPH pueden infectar la piel y mucosas del tracto genital inferior (TGI), cavidad oral y vías respiratorias(38-42). En el TGI se han identificado 34 tipos de VPH, formando el grupo denominado “papilomavirus anogenital”. (43, 44). Aproximadamente 15 a 20 son oncogénicos. Se clasifican en tres tipos:(45, 46)

1. Virus de Riesgo Oncogénico Bajo: Los tipos 6 y 11 se asocian con verrugas genitales exofíticas benignas de la vulva, vagina y área perianal. Otros virus considerados de riesgo oncogénico bajo son: 42, 43 y 44.(47, 48)
2. Virus de Riesgo Oncogénico Intermedio: Los tipos 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 59, 66 y 68 se asocian a LEIAG, así como con más del 93% de los carcinomas invasores cervicales.(49)
3. Virus de Riesgo Oncogénico Alto: Los tipos 16, 18, 45, 56, 68. Los tipos 16 y 18 son los responsables de alrededor del 70% de cáncer de cérvix en el mundo. (49, 50)

La infección genital por VPH en las mujeres es predominantemente adquirida en la adolescencia, y la prevalencia máxima en mujeres de mediana edad parece diferir entre regiones geográficas (51-53). En todo el mundo las variaciones en la prevalencia del VPH con la edad parecen reflejar en gran medida las diferencias en el comportamiento sexual en todas las regiones geográficas (54-56).

En México alrededor de 10% de mujeres con vida sexual activa tienen infección por VPH. La mayor frecuencia de la infección se presenta entre los 18 y los 30 años. El 50 a 80% de las mujeres tendrán una infección por VPH durante alguna etapa de su vida. Las personas infectadas pueden tener varios tipos de VPH. Más del 80% de las infecciones por VPH son transitorias, asintomáticas y de resolución espontánea en un periodo de dos años. (41, 57-59)

II.2.1 Factores de riesgo

Diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que solo una pequeña porción de las mujeres infectadas con VPH de alto riesgo progresará al desarrollo de LEIAG y Ca Cu. Debido a que la infección por VPH oncogénico es una causa necesaria pero no suficiente para presentar Ca Cu, se ha asumido que existen otros factores (cofactores) que actúan en conjunción con la infección por VPH que incrementan el riesgo de transición a malignidad cervical. (60)

La Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1998 para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer cervicouterino (NOM) establece los siguientes factores de riesgo para el desarrollo del Ca Cu (57).

- Mujer en el grupo de 25 a 64 años de edad.
- Inicio temprano de relaciones sexuales (antes de los 18)
- Múltiples parejas sexuales (de ella o su compañero)
- Infección cervical por virus del papiloma humano
- Antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS)
- Tabaquismo
- Desnutrición
- Deficiencia de antioxidantes
- Pacientes con inmuno-deficiencias
- Nunca haberse efectuado el estudio citológico

El origen multifactorial del Ca Cu es evidente y se requieren ciertas condiciones para que los agentes cancerígenos logren la transformación neoplásica de las células

cervicales. Podemos observar que, si bien existen factores biológicos inherentes al sexo y edad. La mayoría de los factores de riesgo están vinculados al comportamiento sexual y reproductivo de la mujer, el cual a su vez está influido por su entorno socioeconómico y cultural.(61, 62)

Estos factores de riesgo se clasificarán en cinco grupos para facilitar su estudio:

II.2.2 *Factores de orden sociodemográfico*

La EDAD promedio de presentación del Ca Cu *in situ* es alrededor de los 40 años y la del Ca Cu invasor a los 50 años(63). Según el Programa Nacional de Prevención y Control del Ca Cu desarrollado por la Secretaría de Salud, la edad promedio de detección de la displasia leve está entre los 25 y 30 años, la moderada entre los 30 a 35 años y a los 40 a 50 años la displasia severa o carcinoma *in situ*. (1) El carcinoma micro invasor es más frecuente entre los 45 y 50 años, y el invasor, de los 50 años en adelante (64). A nivel mundial se ha informado incremento en la incidencia de Ca Cu invasor en el grupo de 20 a 29 años. Por otro lado, se ha demostrado que las pacientes añosas también muestran un mayor riesgo para cáncer cervical debido a infección por nuevos tipos de VPH o reactivación de una fase latente de una infección previa (63, 65, 66).

En una revisión para medir la prevalencia de la infección por VPH de alto riesgo 16 y 18 (Estudio PATRICIA) en mujeres de diferentes países (54), se observó que esta disminuye al aumentar la edad, con un pico de prevalencia en mujeres de 25 años.

En las mujeres de mediana edad (35-50 años) las prevalencias en las diferentes zonas geográficas no tuvieron diferencias porcentuales importantes: África (20%), Asia, Australia (15%), América Central y América del Sur (20%), América del Norte (aproximadamente 20%), Sur de Europa y Medio Oriente (aproximadamente 15%) y el Norte de Europa (aproximadamente 15%). Sin embargo, se encontró discrepancia en la prevalencia de VPH en mujeres de edad avanzada, debido a que en la mayoría de los estudios la tendencia fue a la disminución o meseta, mientras que en otros la prevalencia aumentó a edades más avanzadas (54).

El NIVEL SOCIOECONÓMICO bajo se ha asociado con una mayor incidencia de Ca Cu en relación con el bajo nivel educativo que no favorece la adopción de medidas de prevención, alimentación deficiente y un comportamiento sexual encaminado al inicio precoz de la vida sexual y la actividad reproductiva (5).

De Sanjosé comparó la relación entre el cáncer cervical y el comportamiento sexual según estrato social en Colombia y España. Encontró que en ambos países, es más frecuente en mujeres de estrato socioeconómico bajo y está asociado a múltiples parejas sexuales, inicio temprano de la vida sexual, una mayor prevalencia de la infección por VPH y todas las infecciones de transmisión sexual (ITS), así como al hecho que los esposos o parejas de estas mujeres reportaron el mayor número de parejas sexuales y particularmente contacto con prostitutas. En mujeres de estrato socioeconómico alto, factores como el tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y tamizaje cervical (citología cervical) fueron más comunes. Las mujeres analfabetas tuvieron un riesgo tres veces mayor en España y cinco veces mayor en Colombia de presentar cáncer comparado con mujeres que presentan nivel educacional alto. Estos resultados indican que las diferencias socioeconómicas en la incidencia del cáncer cervical pueden ser explicadas por las diferencias en la prevalencia de VPH mayoritariamente atribuido al comportamiento sexual masculino(5, 67)

El TABAQUISMO fue considerado un factor de riesgo independiente para la adquisición de VPH de alto riesgo por Syrjanen y cols. ($p=0.014$), con OR ajustada de 1.52 (IC 95% 1.9 a 2.14), pero no para el desarrollo de LEIAG (68). En el moco cervical se han detectado agentes carcinógenos relacionados al tabaco como el NNK o 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1butanona que es una nitrosamina específica del tabaco; también se han encontrado alteraciones mucociliares en esas células, así como mutaciones en la proteína p53, falla en la reparación del DNA, incremento de polimorfonucleares activados e incremento de la proliferación celular.(69, 70)

Fumar incrementa el riesgo de adquirir una infección por VPH de alto riesgo (HR=3.42, IC 95%: 1.11-9.43) y modifica el efecto de la infección persistente aumentando el riesgo de desarrollar NIC II, aun años después de dejar de fumar (71, 72). En otro estudio

se encontró que el fumar aumenta el riesgo de desarrollar LEIAG en mujeres fumadoras ($p=0.04$) que presentaron citología cervical con diagnóstico de ASC o citología LSIL pero colposcopia normal (71-74).

El tabaquismo se considera un factor de riesgo para el fracaso en el manejo de la NIC y se ha descrito que el cese del hábito tabáquico contribuye a reducir el tamaño de las lesiones de bajo grado en un periodo de seis meses.(75)

Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. Estudios norteamericanos sobre intervención de profesionales sanitarios de Atención Primaria catalogan como fumador a toda persona que ha consumido tabaco, aunque sea una calada, en la última semana. En la práctica habitual fumador es la persona que responde afirmativamente a la pregunta “¿fuma usted?” (76-78)

DEFICIENCIAS DE FOLATOS y algunos otros nutrientes ejercen cierta influencia en la persistencia de la infección por ciertos tipos de VPH(79) y en el desarrollo de algunas neoplasias como el Ca Cu ya que favorecen la interacción con infecciones por VPH oncogénicos.(80) Los retinoides, derivados de la vitamina A se encargan de la maduración y diferenciación celular e impiden la proliferación, modulando el crecimiento de las células normales.(81)

La deficiencia de carotenoides séricos y tocoferoles han sido asociados al riesgo de presentar cáncer cervical, sin embargo, los resultados de estudios no son consistentes.(82-84) En Brasil se realizaron estudios donde se demostró que el incremento de concentraciones séricas mediante ingesta de suplementos alimenticios y aumento en el consumo de verduras de hoja verde y frutas amarillas se relacionó con un decremento de casi 50% del riesgo de presentar NIC III.(85) En contra parte, Siegel y colaboradores no encontraron asociación entre los niveles de ácido retinoico y la eliminación del VPH o la regresión de NIC de cualquier grado.(86)

En un estudio realizado a pacientes con NIC II se logró la regresión total de la lesión en 43% de las pacientes, después de la aplicación tópica del ácido retinoico. Sin embargo, no hubo el mismo efecto en las pacientes con diagnóstico de NIC III. (87, 88).

En la India se realizó un estudio donde se demostró que las mujeres con altas concentraciones de folatos ($>6\text{ng/mL}$) y vitamina B12 ($>356\text{pg/mL}$) presentaban menor riesgo de ser positivas a VPH de alto riesgo en las pruebas de captura híbrida, comparado con aquellas que tenían concentraciones séricas de folato $\leq 6\text{ng/mL}$ y vitamina B12 $\leq 356\text{pg/mL}$ (OR=0.26; IC 95%: 0.08-0.89; P=0.03) Por lo que se concluyó que mejorar los niveles de folatos y vitamina B12 puede tener un impacto benéfico en la prevención del Ca Cu.(89)

II.2.3 Factores de comportamiento sexual

La EDAD DE LA PRIMERA RELACIÓN SEXUAL es un factor que se ha asociado a un mayor riesgo de Ca Cu debido al mayor riesgo de adquirir VPH de alto riesgo.(65) La edad temprana en la primera relación sexual se relaciona con factores de comportamiento sexual como tener relaciones sexuales sin protección, tener múltiples parejas o ser pareja de alguien con múltiples parejas.(53) Kjaer ha escrito de una predisposición biológica del cérvix inmaduro durante la adolescencia que aumenta la susceptibilidad a la infección persistente por VPH. (27)

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) estimó en el estudio sobre la Corte Penal Internacional en ocho países en desarrollo, que la edad temprana en la primera relación sexual y la edad del primer embarazo tienen una asociación alta con el riesgo de cáncer invasivo del cuello uterino ($P < 0.001$). Principalmente cuando el inicio de la vida sexual temprana es seguido por un embarazo inmediato. Así mismo, compararon el odds ratio (OR) para Ca Cu invasor en las mujeres que iniciaron la vida sexual después de los 21 años con aquellas que iniciaron entre los 17 a 20 años fue de 1,80 (IC 95%: 1,50 a 2,39) y entre las mujeres que iniciaron su vida sexual antes de los 16 años fue de 2,31 (IC 95%: 1,85 a 2,87). El riesgo de Ca Cu invasor fue 2.4 veces mayor en las mujeres que iniciaron su vida sexual antes de los 16 comparadas con aquellas que iniciaron su vida sexual después de los 21 años. (53, 90, 91)

La explicación de este hecho es por la denudación del epitelio estratificado aunado al traumatismo coital que facilita la exposición de la capa basal al VPH.(92) La influencia estrogénica que se presenta durante la adolescencia favorece la acidificación vaginal misma que estimula la transformación metaplasica, cuando esta metaplasia se realiza en presencia de VPH la probabilidad de transformación a cambios neoplásicos es mayor. Estos cambios metaplásicos pueden ser mayores cuando ocurre el primer embarazo a edad temprana.(21, 22, 27, 53)

Respecto a las INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, actualmente sabemos que la INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO está identificada como “causa necesaria” de Ca Cu.(10, 11)

El proceso de la carcinogénesis después de la infección por VPH es un proceso que normalmente se produce durante varios años o décadas. La infección persistente con algunas cepas de VPH de alto riesgo precede al desarrollo de lesiones precancerosas, que si no se tratan pueden progresar a Ca Cu invasor. (93, 94) Así mismo la persistencia de la infección por VPH se ha asociado a la infección simultánea por diferentes tipos de este virus.(95, 96)

El meta análisis dirigido por la IARC confirmó que el VPH tipo 16 es el más común detectado en especímenes de Ca Cu invasor en todo el mundo seguido por el VPH tipo 18, juntos originan el 70% de los VPH detectados en especímenes de Ca Cu invasor. Después de los tipos 16 y 18 se encontraron los mismos seis tipos de VPH en todas las regiones del mundo (VPH 31, 33, 35, 45, 52 y 58) (52, 94, 97-99).

En un estudio Ragin y cols. compararon los riesgos de adquisición de VPH de alto riesgo entre mujeres caribeñas y de poblaciones estadounidenses. En mujeres de Trinidad y Tobago la prevalencia de infección por VPH es del 35% y en Jamaica del 81% ($p < 0.0001$). La diferencia de prevalencia no fue estadísticamente significativa entre las caribeñas y las mujeres estadounidenses (cualquier tipo de VPH: 47% vs. 39%, $p > 0.1$; VPH alto riesgo: 27% vs. 25%, $p > 0.1$) No existió diferencia entre las estadounidenses de color y las jamaicanas. Sin embargo, las mujeres blancas presentaron una prevalencia menor en

comparación con las jamaicanas (cualquier tipo de VPH: 29% vs. 81%, $p < 0.0001$; VPH alto riesgo: 20% vs. 53%, $p < 0.001$). Las mujeres de Tobago, Jamaica y negras estadounidenses presentaron una mayor proporción de infección por VPH de alto riesgo (Tobago: 20%, Jamaica: 58%, Negras EU: 40%) comparado con mujeres blancas estadounidenses (15%). En conclusión, no obstante se observan prevalencias similares de infección por VPH16 entre caribeñas y estadounidenses hay una distribución diferente de los VPH de alto riesgo cuando se realiza comparación entre grupos étnicos. (100, 101)

En México diferentes estudios han mostrado diferencias en la prevalencia de la infección por VPH (44), las cuales han oscilado en 14% (48), 15% y 4.8%. (59, 102)

Algunos autores consideran la infección por HERPES VIRUS TIPO 2 como un cofactor para el desarrollo de Ca Cu. (103-105)

Desde 1971 Richart estableció una asociación entre la presencia de anticuerpos contra herpes virus tipo 2 y la presencia de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres de Barbados. (106)

Sin embargo, también existen estudios que no asocian la infección por herpes virus tipo 2 al desarrollo de Ca Cu (107)

Infección por ciertas cepas de CHLAMYDIA TRACHOMATIS también se ha considerado como un cofactor para el desarrollo de Ca Cu. (108) Sin embargo, ha sido difícil determinar si afecta la transición a infección persistente y de la infección persistente a LEIAG. (37, 109, 110)

La infección por el VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) puede ocasionar disrupción del sistema inmune del tracto genital lo cual puede favorecer la adquisición de VPH de alto riesgo, esto quedó demostrado en una cohorte realizada en Zimbabwe, donde las mujeres presentaron cinco veces más riesgo de infectarse con múltiples tipos de VPH solamente después de adquirir el VIH y el riesgo de adquirir un solo tipo de VPH fue 2.5 veces mayor. (111)

La infección por VPH de alto riesgo en mujeres VIH positivas no se limita solo a los tipos 16 y 18 si no también a los 52 y 58. (112)

II.2.4 Factores de riesgo reproductivo

La EDAD DEL PRIMER EMBARAZO es una variable directamente relacionada con el inicio de la vida sexual a edad temprana, como se mencionó en el estudio de la IARC en las poblaciones estudiadas en diferentes países ($p < 0,001$). El 62.4% de las mujeres en los grupos de edad estudiados dan a luz en el primer año posterior al inicio de la vida sexual. Específicamente, el 52.4% de las mujeres que inician su vida sexual antes de los 16 años se encontraron embarazadas en el primer año de inicio de la vida sexual.(53)

De acuerdo con los resultados obtenidos por Lazcano en diversos estudios epidemiológicos, los factores asociados en forma más consistente con el Ca Cu son la infección por VPH, los hábitos sexuales (antecedentes de dos o más parejas sexuales o inicio de la vida sexual a edad temprana), los factores de riesgo reproductivo en la mujer (como la multiparidad vaginal o el consumo de anticonceptivos de tipo hormonal) y otros como el hábito tabáquico. (113)

La multiparidad incrementa el riesgo del carcinoma escamoso cervical entre las mujeres VPH positivas en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), esto fue demostrado en un análisis realizado mediante regresión logística de ocho estudios de casos y controles realizados en cuatro continentes. Se encontró una asociación directa entre el número de embarazos de término y el riesgo de cáncer escamoso cervical: el OR de mujeres con siete o más embarazos de término y el riesgo de desarrollar este cáncer fue de 3.8 (IC 95%: 2.7-5.5) comparado con mujeres nulíparas y 2.3 (1.6-3.2) comparado con mujeres que solo tuvieron uno o dos embarazos de término. Cabe destacar que la asociación entre el adenocarcinoma y el carcinoma adenoescamoso no tuvo significancia estadística. (114)

En el ensayo de los países del Norte de Europa (NEI) de la IARC los ANTICONCEPTIVOS ORALES no se consideraron un factor de riesgo independiente para NIC de alto grado o infección por VPH de alto riesgo. En los tres grupos de estudio el uso

de anticonceptivos orales no fue un factor predictor significativo para NIC en mujeres VPH positivas.(115, 116)

II.2.5 Otros factores de riesgo

Las pacientes que se someten periódicamente a la REALIZACIÓN DE CITOLOGÍA CERVICAL tienen menos probabilidad de desarrollar una neoplasia invasora del cérvix que aquellas que nunca se la han hecho. En México el impacto del Programa de Detección Oportuna de Ca Cu es bajo, debido entre otros factores, a una cobertura insuficiente, deficiencia en la toma de la muestra, interpretación inadecuada del estudio citológico y falta de diagnóstico y tratamiento oportuno de las lesiones detectadas así como focalización hacia mujeres de bajo riesgo a las cuales se les repite innecesariamente la citología anualmente.(1, 117)

La ADICCIÓN A LAS DROGAS de acuerdo a lo reportado por el estudio LAMS está asociado con varios factores de comportamiento sexual que predisponen a las mujeres a la infección por VPH oncogénicos y por lo tanto al desarrollo de LEIAG, pero no está asociado directamente con favorecer la adquisición de VPH de alto riesgo. (118)

La EXPOSICIÓN CRÓNICA A HUMO DE LEÑA mientras se cocina se sugirió como un probable factor de riesgo para neoplasia cervical, En un estudio de casos y controles realizado en Honduras, el riesgo de NIC III aumentó considerablemente en mujeres con exposición crónica a humo de leña ($p=0.022$). La exposición crónica al humo de leña aumentó significativamente el riesgo de NIC III. Es plausible que la inhalación crónica de carcinógenos derivados del humo de madera podría tener un efecto sobre la progresión a Ca Cu similar a la observada para el consumo de cigarrillos.(119, 120)

El COMPORTAMIENTO SEXUAL MASCULINO es considerado otro de los factores de riesgo que si bien no es inherente a la mujer, si influye en la adquisición de la infección por VPH y en la presentación de lesiones precancerosas y/o Ca Cu en estas. Se estima que dos terceras partes de los hombres entre 18 y 20 años tendrán infección por VPH, siendo los tipos 16 y 84 los más frecuentes. La mayor prevalencia se presenta en

hombres que han tenido múltiples parejas sexuales o conductas sexuales de alto riesgo como sexo anal.

En relación al PAPEL DEL VARÓN los investigadores de la IARC realizaron un estudio para cuantificar el grado de beneficio de la asociación inversa entre la CIRCUNCISIÓN y el riesgo de Ca Cu. Se evaluaron 1,913 parejas divididas en dos grupos, las que presentaban Ca Cu y las que no presentaban Ca Cu y sus respectivas parejas sexuales estables. Se les cuantificó VPH en pene y en cérvix. Los resultados demostraron que la circuncisión reduce significativamente el riesgo de infección por VPH en el pene y además que las mujeres de parejas circuncidadas tienen un riesgo notablemente disminuido de adquirir el VPH así como desarrollar Ca Cu. (56, 121-125)

Castellgué detectó infección por VPH en 19.6% de hombres no circuncidados y 5.5% en hombres circuncidados. Después de realizar el ajuste correspondiente, la probabilidad de que hombres circuncidados puedan tener infección por VPH (OR: 0.37, IC 95%, p=0.16 a 0.85)(47, 126)

En un meta análisis se demostró una asociación inversa entre la circuncisión masculina y la prevalencia de VPH en hombres. La circuncisión tuvo una asociación estadísticamente significativa como reductor de la prevalencia de VPH, OR=0.57, IC 95% (0.42-0.77) esta asociación también fue encontrada en la prevalencia de VPH de alto riesgo. Así mismo no se encontró asociación entre la circuncisión y la adquisición de nuevas infecciones por VPH o regresión de la infección.(121, 127)

II.3 Marco Teórico

El Ca Cu es una enfermedad neoplásica maligna que se origina en la zona de transformación del cérvix del útero, por lo general se desarrolla a partir de lesiones preexistentes en las que se identifican células displásicas y con gran frecuencia infección por VPH y su historia natural conlleva su progresión a la muerte. (2)

El cérvix o cuello uterino forma parte de los genitales internos de la mujer, constituye la parte más distal del útero y yace en el fondo de saco posterior al final de la cavidad virtual de la vagina. Su estructura es cilíndrica y la porción que está en contacto

con la vagina se llama exocérnix, en el centro de su vértice distal tiene un orificio que constituye la entrada al canal cervical o endocérnix. El cérnix puede observarse y manipularse fácilmente con la colocación de un espejo vaginal de Graves; pocos órganos son tan accesibles para exámen directo, facilitando el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones que le afecten. (128)

El cuello uterino consiste en una combinación de tejido fibroso, muscular y elástico. Presentando tres tejidos principales: Exocérnix, estroma, endocérnix y zona de transformación, que es el sitio donde se unen los epitelios del exocérnix y endocérnix y constituye el sitio donde se origina la mayoría de las lesiones que resultan en Ca Cu.(128-130)

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas preinvasoras conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) que es clasificada de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido.(131, 132) La NIC se clasifica en:

- Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 (NIC I), cuando está afectado el tercio inferior del espesor del epitelio.
- Neoplasia Intraepitelial Cervical 2 (NIC II), si están afectados los tercios inferior y medio del espesor del epitelio.
- Neoplasia Intraepitelial Cervical 3 (NIC III), si están afectados los tres tercios del epitelio. (133, 134)

La etapa pre invasora del Ca Cu se clasifica con relación al daño celular observado en la citología exfoliativa del cérnix, dentro de estas lesiones también se incluye a la infección por VPH y al carcinoma *in situ*, que a pesar de exhibir las características microscópicas de una neoplasia maligna, no ha sido capaz de penetrar la membrana del epitelio cervical y se encuentra confinado al mismo.(21, 133)

El Ca Cu incluye una gama de lesiones que pueden dividirse en dos tipos principales: las lesiones preinvasoras y las invasoras. Las primeras constituyen a la infección por VPH, a las displasias y al cáncer *in situ*, este último constituye la etapa clínica

0 (cero) del Ca Cu. Las lesiones invasoras incluyen las etapas clínicas I a IV según se establece en la clasificación vigente de la Federación Internacional de Gineco obstetricia .(128)

La infección por VPH del TGI puede presentarse de tres formas: clínica, subclínica y latente. (21, 22)

II.3.1 Infección clínica

Conocida también como “condiloma acuminado”. Las lesiones son apreciables a simple vista. Son tumoraciones únicas o múltiples de escaso tamaño con características papilares y epitelio superficial queratósico. La infección clínica del cérvix es poco frecuente. Aparecen especialmente en áreas lampiñas, por consiguiente las localizaciones más frecuentes son los labios menores y el vestíbulo en las mujeres; el glande, prepucio o surco coronal en los varones y las regiones perianal y perineal en ambos sexos. Menos frecuente se localizan en el clítoris y los labios mayores o en el cuerpo del pene. En las áreas pilosas, las verrugas genitales son más queratósicas. Las lesiones pueden aumentar con el paso del tiempo pero tienden a autolimitarse.(21, 22) El cáncer también es una manifestación clínica.

II.3.2 Infección subclínica

Las características de este tipo de lesiones ya sea en cérvix, vagina, vulva o pene son difíciles ya que solo se identifican por medio de visualización con ácido acético, la magnificación iluminada con la ayuda de soluciones como el ácido acético, el yodo lugol y realizando una colposcopia. (21, 22)

II.3.3 Infección latente

La infección latente sólo es demostrable por medio de pruebas de hibridación DNA-VPH, ya que la clínica, la colposcopia y el tejido histológico son aparentemente normales.(135) Esta es una característica biológica insólita del VPH. En 1985 Ferecny y cols. demostraron la presencia del virus en áreas adyacentes a la tratada.(14) Se desconoce el intervalo de tiempo necesario para que una infección latente progrese hasta alcanzar la

forma subclínica o clínica, pero se sabe que la inmunosupresión puede activar infecciones latentes.(21, 22, 136)

II.3.4 Patogenia

El modo más frecuente de transmisión de la infección por VPH es la vía sexual.(66) Pueden influir una serie de factores: la relativa infectividad de la fuente, los parámetros inmunes de la pareja expuesta, la frecuencia del coito y el número de parejas sexuales. En teoría, cuanto mayor es el número de partículas virales mayor es la tasa de diseminación viral y, por consiguiente mayor es el riesgo de infección por VPH.(21, 22)

En consecuencia, la infección clínica que tiene una elevada carga viral es más contagiosa que la infección subclínica.(21, 22)

Hay tres estadios descritos: infección, incubación y expresión activa.

II.3.5 Infección

Se produce por contacto sexual directo, por medio de pequeños fragmentos de tejido infectado que penetran a través de micro abrasiones producidas como consecuencia del traumatismo durante el coito. Por consiguiente, la topografía de las lesiones corresponde a los lugares más propensos a traumatismos, de tal modo en el cérvix la localización más frecuente es en la ZONA DE TRANSFORMACIÓN donde el epitelio es más frágil, la cara interna de los labios menores y el vestíbulo. Los viriones de VPH penetran en la capa basal, eliminan su core externo y permiten que el genoma viral atraviese la membrana celular. El genoma viral es transportado hasta el núcleo, donde provoca una infección episomal. La infección productiva que se produce a consecuencia de la liberación de virus infecciosos tiene lugar en el epitelio escamoso diferenciado.(21, 22)

II.3.6 Incubación

La replicación del VPH en el interior de las células produce múltiples copias del genoma viral que infectan de forma cruzada las células vecinas.(21, 22)

II.3.7 Expresión activa

La colonización puede mantenerse en estado de infección latente en las células del estrato basal. Según la interacción entre la tolerancia celular, el tipo viral y la susceptibilidad del huésped, la infección latente por VPH puede volverse productiva, en esta fase se manifiesta con una proliferación epitelial y un crecimiento estromal con capas vasculares. De la infección latente se pasa a la infección subclínica y después a la infección clínica, ambas productivas. (21, 22)

En resumen, una infección latente puede permanecer estática o alcanzar la forma subclínica; en el segundo caso puede experimentar regresión (136) si existe buena respuesta del huésped, o bien progresar hasta convertirse en una infección clínica.(19, 137, 138)

II.3.8 Métodos diagnósticos

La citología exfoliativa fue introducida por Papanicolaou en 1941 y propuesta para el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer cervical invasor en mujeres con vida sexual activa. A pesar de haber transcurrido más de 70 años desde la postulación de esta prueba, aún sigue siendo el método de tamizaje inicial.(21, 22, 128)

La colposcopia fue introducida por Hans Hinselman a principios de la década de los años veinte en Hamburgo Alemania y durante mucho tiempo se limitó su uso a países de habla alemana, principalmente con la introducción del frotis de Papanicolaou; sin embargo, en la actualidad la colposcopia constituye un método aceptado universalmente. Consiste en una exploración instrumentada, en la cual se emplea un sistema óptico de aumento a través del cual se pueden observar los epitelios del cérvix, vagina y vulva.(21)

El estudio colposcópico tiene cinco finalidades centrales:

1. Determinar la extensión de la lesión epitelial.
2. Valoración de la unión escamocolumnar cervical.
3. Dirigir la toma de biopsia de los epitelios con lesión.
4. Guía de tratamiento para electrocirugía, laser, criocirugía
5. Seguimiento de pacientes tratadas.

La biopsia dirigida del cérvix consiste en la extracción de fragmentos de tejido de las zonas del cérvix que presentan alteración en la colposcopia. Las muestras posteriores a su identificación deben ser enviadas a histopatología para su procesamiento e interpretación.(21, 22, 128)

El legrado endocervical consiste es un raspado del canal endocervical utilizando un cepillo o una legra muy fina que puede introducirse en el orificio externo del cérvix. (21, 22, 128)

Detección del ADN del VPH constituye el método más fiable para identificar al VPH. Existen tres métodos disponibles:(21)

1. Hibridación: Su objetivo es extraer el ADN celular. Durante años se consideró el patrón de oro para la identificación de VPH ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad.
2. Prueba de Hibridación in situ. Su objetivo son los núcleos infectados por VPH en un corte histológico estándar fijado por parafina. Es menos sensible que la anterior pero permite investigar muestras histológicas y realizar estudios retrospectivos.
3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es una prueba enzimática que amplifica al menos un millón de veces las secuencias específicas de ADN en la muestra de examen. Puede aplicarse en tejido fresco o fijado.

Respecto a las pruebas de análisis del VPH, actualmente se dispone de tres pruebas diagnósticas comercializadas para el VPH.(21)

1. ViraPap. Procedimiento modificado de la técnica de Hibridación para la detección de siete tipos de ADN de VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35).
2. ViraType. Idéntica a la anterior pero está disponible en tres combinaciones diferentes para VPH 6/11, 16/18 y 31/35.
3. Hybrid Capture II. Utiliza quimioluminiscencia para detectar la presencia de VPH y la cuantificación de su ADN. La prueba Hybrid Capture II (HC II) detecta 18 tipos diferentes de VPH, incluyendo los cinco de bajo riesgo (6,

11, 42, 43 y 44) y los 13 de riesgo alto-intermedio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 68).

III. JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervicouterino se considera en la actualidad una de las neoplasias potencialmente curables. La posibilidad de detectar en forma temprana esta enfermedad hace factible reducir la mortalidad secundaria al padecimiento. Sin embargo a pesar que las actividades de prevención y control del cáncer cervical se iniciaron en 1975, las tasas de mortalidad por esta neoplasia persisten con tendencias ascendentes en algunos estados, a pesar que en otros ha disminuido.

Actualmente existe evidencia que los servicios preventivos en nuestro país han llegado a ser la más alta prioridad en salud. La experiencia de los países desarrollados ha permitido mostrar que la mejor opción para el control de la mortalidad por Ca Cu es la detección y el tratamiento oportuno de las lesiones preinvasoras por medio de los programas de detección. No obstante, es preciso hacer un análisis simultáneo de los factores de riesgo que están condicionando que las mujeres evolucionen hacia la etapa de malignidad poniéndolas en riesgo de muerte y de esta forma mitigar las repercusiones psicológicas, económicas y sociales que implica la enfermedad desde su diagnóstico inicial.

Las repercusiones no solo abarcan a la mujer que padece esta enfermedad, sino también, su núcleo familiar y el contexto social en el cual se desenvuelve. La presencia de procesos de duelo por la pérdida de la salud conlleva desajustes emocionales considerables. El gasto monetario excesivo inherente a los procesos diagnósticos o terapéuticos, aunados al hecho de la pérdida del ingreso económico produce repercusiones económicas y sociales.

III.1 Planteamiento del problema

Los factores de riesgo para padecer CaCu han sido descritos ampliamente en la literatura médica. No obstante hoy en día sabemos que existe un perfil de riesgo específico para el desarrollo de esta neoplasia, lo cual ha permitido identificar a la población en riesgo de padecer la enfermedad, desconocemos en nuestro medio cuales son los factores que permiten que esta enfermedad continúe siendo una de las principales causas de muerte en las mujeres a pesar de las actividades de prevención y control que se han iniciado desde hace décadas, lo cual ha mantenido al CaCu como la neoplasia con la mayor tasa de

mortalidad. Es necesario contar con información que compare y analice los factores de riesgo presentes en las mujeres con lesiones precursoras de bajo grado y alto grado para así conocer cuáles son las diferencias que permiten la evolución de las lesiones hasta el punto de ponerlas en riesgo de morir por esta enfermedad. Por lo que se postula el siguiente cuestionamiento:

III.2 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias entre los factores de riesgo asociados a lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y cáncer cervicouterino (Ca Cu) comparado con la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIGB) de las usuarias de la Unidad Móvil de Colposcopia de Pachuca, Hidalgo?

IV. HIPÓTESIS

Los factores de riesgo asociados a Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado y Cáncer cervicouterino son diferentes a los asociados a Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado

V. OBJETIVOS

V.1 Objetivo General

Identificar factores de riesgo asociados a lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y cáncer cérvico uterino (Ca Cu) comparados con los factores en las lesiones escamosas de bajo grado (LEIBG) de las usuarias de la Unidad Móvil de Colposcopia de Pachuca, Hidalgo, a través de un estudio de casos y controles

V.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a la población de casos y controles según las variables socio demográficas, reproductivas y de comportamiento sexual.
- Estimar la prevalencia de los diferentes factores de riesgo para Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado y Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado en el Municipio de Pachuca Hgo.

- Identificar los factores asociados a la presencia de LEIAG–Ca Cu y LEIBG a través de diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significancia ($p \leq 0.05$)
- Determinar los factores que predicen la presencia de lesiones premalignas y Ca Cu en la población de estudio a través de regresión logística multinomial

VI. MATERIAL Y MÉTODO

VI.1 Diseño epidemiológico

Diseño analítico observacional de tipo casos y controles, retrospectivo.

Donde la definición de CASO es mujeres usuarias de la Unidad Móvil de Colposcopia de la Coordinación Médica Municipal Pachuca de los Servicios de Salud de Hidalgo que presentan LEIAG (NIC II/IVPH, NIC III/IVPH), Ca Cu In situ o Cáncer cervicouterino documentado mediante estudio Histopatológico.

Se define como CONTROL a las mujeres de 25 a 64 años portadora de LEIBG, usuarias de la Unidad Móvil de Colposcopia de la Coordinación Médica Municipal Pachuca de los Servicios de Salud de Hidalgo documentado mediante estudio Histopatológico.

VI.2 Ubicación espacio temporal

El presente estudio se desarrollará en la Unidad Móvil de Colposcopia de la Coordinación Médica Municipal Pachuca de los Servicios de Salud de Hidalgo, la cual recorre las colonias urbano marginadas del Municipio, se instala afuera de los centros de salud y recibe pacientes que son referidas por estos. La temporalidad de la operación del presente estudio se realizará durante el periodo de julio de 2010 a febrero del año 2012.

VI.3 Selección de la población de estudio

VI.3.1 Criterios de inclusión

- Mujeres usuarias de la Unidad Móvil de Colposcopia de áreas marginadas del municipio de Pachuca de Soto.
- Que acepten participar voluntariamente en el estudio.

- Usuarías de la Unidad Móvil de Colposcopia con diagnóstico histopatológico de LEIAG y Ca Cu para los casos.
- Usuarías de la Unidad Móvil de Colposcopia con diagnóstico histopatológico de LEIBG para los controles.
- Que cuenten con diagnóstico histopatológico

VI.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con inmunosupresión
- Pacientes portadoras de VIH/SIDA
- Pacientes con colposcopia no satisfactoria (ausencia de visualización de la unión escamo- columnar)

VI.3.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que cumpliendo requisitos de inclusión se eliminen por defunción
- Pacientes que presenten cambio de domicilio
- Usuarías que No deseen participar voluntariamente
- Missing en la encuesta con más del 75% de ítems planteados.

VI.4 Determinación de tamaño muestral

La determinación de tamaño muestral requiere el cálculo de los siguientes parámetros:

1. Magnitud de la diferencia a detectar; esto es, que sea clínicamente relevante.
 - a. El valor del OR (estudios previos) o una idea del valor aproximado (w)
 - b. La frecuencia de la exposición entre los casos (p_1)
 - c. La frecuencia de exposición entre los controles (p_2)
2. Seguridad o nivel de confianza ($\alpha = 0.05$) o riesgo de cometer un error de tipo I. Una seguridad del 95%.
3. Poder estadístico (β) ($1-\beta$) que se quiere para el estudio, o riesgo de cometer un error de tipo II. Es habitual tomar $\beta = 0,2$, es decir, un poder del 80%.

Para determinar el tamaño de la muestra, se estimó a través de la siguiente fórmula para el diseño de Casos y Controles

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde: $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2}$$

$$z_{1-\alpha/2}$$

$$z_{1-\beta}$$

*Tasa cruda por 100 mil mujeres de 25 y más años. Ajustada con la distribución de la población mundial. Fuente: DGI, CONAPO, IARC 1976

p1 = probabilidad de exposición entre los casos

p2 = probabilidad de exposición entre los controles

Datos disponibles

p2 = 36% (frecuencia de exposición entre los controles)

Odds ratio previsto: 2.44

Nivel de seguridad: 95%

Poder estadístico: 80%

Con estos datos se inicia el cálculo

Frecuencia de exposición entre los casos

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2} = \frac{2.44(.36)}{(1-.36) + 2.44(.36)} = \frac{0.8784}{1.5184} = \mathbf{0.58}$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{0.58 + .36}{2} = \mathbf{0.47}$$

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Substituyendo valores:

$$n = \left[\frac{1.96 \sqrt{2(.47)(1-.47)} + .80 \sqrt{0.58(1-.58) + .36(1-.36)}}{(0.58 - .36)^2} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{1.96 \sqrt{0.4982} + .80 \sqrt{0.474}}{0.0484} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{1.96(0.7058) + .80(0.6884)}{0.0484} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{1.3833 + 0.5507}{0.0484} \right]^2 = \frac{3.7403}{0.0484} = \mathbf{77}$$

TNR: 10%

$$n = \mathbf{85}$$

Escenarios muestrales

Nivel de significancia al 95%, $p < 0.05$)

p1	p2	α	OR	β	N	TNR (10%)	n
16.9	35.4	1.96	1	.80	85	9	94
40.2	36.0	1.96	2.44	.80	2,112	211	2,323
35.1	21.4	1.96	4.09	.80	97	8	105
33.3	23.3	1.96	1.09	.80	308	31	339
35.7	9.2	1.96	5.5	.80	18	2	23
32.2	3.1	1.96	14.9	.80	14	2	17

Escenarios muestrales

Nivel de significancia al 99%, $p < 0.01$

p1	p2	α	OR	β	N	TNR (10%)	n
16.9	35.4	2.56	1	.80	126	13	139
40.2	36.0	2.56	2.44	.80	3,130	313	3,443
35.1	21.4	2.56	4.09	.80	243	24	267
33.3	23.3	2.56	1.09	.80	457	46	503
35.7	9.2	2.56	5.5	.80	26	3	49
32.2	3.1	2.56	14.9	.80	21	2	21

Tamaños de muestra obtenidos mediante software

Método	Tamaño de muestra
Del Arcoseno	29
Asintótico	31
Poisson	52
Aproximación normal por corrección por continuidad	55
Aproximación normal modificada por corrección por continuidad	50

Así mismo se realizó cálculo de tamaño muestral a través de dos paquetes estadísticos

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA POR STATS

INDICADOR	VALOR
Tamaño de población	3,600
Error Máximo Aceptable	1%
% estimado de muestra	30 - 70%
Nivel de confianza	99%
Sampling error	1.000
Tamaño muestral: n	2,863

DETERMINACIÓN POR EPIDAT

INDICADOR	VALOR
Porcentaje de casos expuestos*	35%
Porcentaje de controles	18.325%
Odds ratio esperado**	2.4
Controles por caso	1
Nivel de confianza:	95%
Poder estadístico	80%
Tasa de No Respuesta	1%
$n_{\text{casos}}=$	1,628
$n_{\text{controles}}=$	1,628
$N_{\text{total}}=$	2,756

VI.5 Diseño muestral

De tipo Probabilístico, en el cual todas las unidades muestrales tienen la misma oportunidad de ser elegidas en la muestra. Se elegirá a través de la asignación de números aleatorios a partir del listado nominal de pacientes atendidas en la Unidad Móvil de Colposcopia diferenciados por tipo de paciente según lesión, por muestreo aleatorio simple sin reemplazo

VI.6 Fuentes de información, instrumentos y técnicas

Las fuentes de información que serán utilizadas son de dos tipos:

1. PROLECTIVAS: diseñada para este fin y se utilizará con usuarias nuevas

2. RETROLECTIVAS: utilizando la información que ya se dispone. De manera conjunta con la que se obtendrá mediante el nuevo instrumento.

La Técnica de aplicación será a través de entrevistas cara a cara por medio de personal encuestador capacitado y estandarizado para tal fin.

El instrumento de obtención de la información será una Encuesta Prolectiva.

VI.7 Procesamiento de la información

El procesamiento de la información incluye los siguientes pasos:

- a) Codificación
- b) Captura
- c) Integración de base de datos
- d) Limpieza y validación de la base de datos.
- e) Análisis gráfico de las variables (valorar normalidad de variables)
- f) Iniciar análisis descriptivo a través de la obtención de frecuencias simples en el análisis univariado.

VI.8 Operacionalización de variables

Tabla 3. Variables Dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
LEIAG	Alteraciones celulares que abarcan dos tercios (NIC II) y todo el espesor de la mucosa. (NIC III), que no han roto la membrana basal (Ca Cu In situ).	Mujer con diagnóstico de LEIAG documentada por histopatología	Variable Cualitativa Ordinaria	Historia Clínica

Tabla 4. Variables Independientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Tiempo evaluado en años cumplidos	Variable Cuantitativa discreta	Encuesta
Edad de inicio de la Vida sexual activa	Unión sexual de dos personas del sexo opuesto, en la que el pene es introducido en la vagina para la copulación	Todas aquellas mujeres que alguna vez en la vida han tenido una relación sexual	Variable Cuantitativa discreta	Usuaría

Tabaquismo	Aquella persona que ha fumado durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno.	Consumo de hábito tabáquico en el momento actual o alguna vez en su vida	Variable Cuantitativa Continua	Encuesta
I.T.S.	Invasión del tracto genital por microorganismos patógenos que se reproducen y multiplican, causando estado morbosos	Mujeres que cursaron o actualmente cursan con alguna ITS descrita	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica	Usuaría
Nivel Socioeconómico	Evaluación cuantitativa y objetiva de la percepción salarial semanal al jefe de familia	Cantidad semanal asignada a la manutención de la familia	Variable Cuantitativa Continua	Usuaría
Hormonales orales	Método farmacológico utilizado para evitar el embarazo	Mujer que ha utilizado	Variable Cuantitativa Politómica	Usuaría
Paridad	Clasificación de una mujer por el número de hijos nacidos vivos y fetos muertos que ha tenido.	Número de embarazos totales que una mujer ha presentado	Variable Cuantitativa Discreta	Usuaría

Deficiencia de Antioxidantes	Mujeres con deficiente ingesta de vitamina A, folatos y otros nutrimentos.	Mujeres con deficiente alimentación	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica	Usuaría
Edad del primer embarazo	Periodo desde el momento de la concepción hasta el nacimiento	Tiempo evaluado en años cumplidos al momento del embarazo	Variable Cuantitativa Discreta	Usuaría
Realización de citología cervical	Paciente que voluntariamente se realiza citología cervical	Paciente primera vez en la vida. Paciente primera vez después de 3 años. Subsecuente	Variable Cualitativa Nominal Categórica	Usuaría
Adicción a las drogas	Exposición y/o consumo a cualquier tipo de estimulante	Exposición voluntaria a estimulantes	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica	Usuaría
Exposición crónica a humo de leña	Exposición voluntaria o no al humo de leña durante la elaboración de alimentos	Respuesta afirmativa a exposición de humo de leña al cocinar	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica	Usuaría
Papel del varón	Pareja sexual circuncidada	Contar con pareja sexual circuncidada	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica	Usuaría

VI.9 Plan de análisis

Se iniciará con la aplicación de pruebas no paramétricas para valorar la normalidad de las variables a través de un análisis gráfico. El análisis se realizará en tres niveles: Univariado, Bivariado que incluirá el análisis bivariado estratificado y el Multivariado. A continuación se describen las pruebas que se realizarán en cada nivel de análisis.

	Ca	Co	
Expuestos	a	b	ni
No expuestos	c	d	no
	mi	mo	n

VI.9.1 *Análisis Univariado*

En este nivel de análisis se realizará la caracterización de la población de estudio, a partir de la cual se llevará a cabo la selección de los casos y controles de acuerdo al criterio histopatológico que se especificó en los criterios de inclusión.

a) Medidas de frecuencia

- ✓ Prevalencias de factores de riesgo: $(ni/n) \times 100$
- ✓ Prevalencias de exposición de los casos: $(a/mi) \times 100$
- ✓ Prevalencias de exposición de los controles: $(b/mo) \times 100$
- ✓ Momios del caso: (a/c)
- ✓ Momios del control: (b/d)

b) Medidas de tendencia central

- ✓ Media $\Sigma X_i / n$
- ✓ Moda
- c) Medidas de dispersión
 - ✓ Varianza y desviación estándar
- d) Medidas de significancia estadística
 - ✓ Intervalos de confianza de prevalencias
 - ✓ Valor de $p < 0.05$

VI.9.2 *Análisis Bivariado*

- a) Pruebas de hipótesis estadística
 - ✓ χ^2 Mantel-Haenszel
 - ✓ χ^2 Pearson (dependencia)
- b) Diferencia de proporciones
 - ✓ De expuestos y no expuestos
- c) Medidas de asociación
 - ✓ Odds ratio
- d) Medidas de significancia estadística
 - ✓ Intervalos de confianza al 95%

VI.9.3 *Análisis Bivariado Estratificado*

- a) OR (RM) Mantel-Haenszel
- b) Razón crudo-ajustada

- c) Evaluación de estratos, Homogeneidad, heterogeneidad.

VI.9.4 *Análisis Multivariado*

Se realizará a través de medidas matemáticas de regresión logística no condicional, la identificación de variables potencialmente predictoras de Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado, ajustando por los potenciales confusores. (Regresión multinomial)

VI.10 Aspectos éticos

El Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación considera la presente investigación SIN RIESGO, dado que no se tiene contacto con pacientes y se trabaja con una base secundaria de datos. No obstante, se Garantiza el ANONIMATO y la CONFIDENCIALIDAD de la información.

Dado que no se obtiene información de la paciente usuaria de la unidad de colposcopia, se omite la VOLUNTARIEDAD de la misma, dado que se trabaja con la base secundaria de información de la Unidad Móvil de Colposcopia, por tal motivo no se requiere de la Carta de consentimiento informada.

VI.11 Garantía de calidad de la información

- a. CODIFICACIÓN: Plan de revisión sistemático de la codificación del instrumentos
- b. CAPTURA: Se realizará dos ocasiones por personas diferentes para validar concordancia entre las capturas de tal manera que se minimicen errores de información
- c. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:
 - ✓ Limpieza de base de datos
 - ✓ Análisis gráfico de datos para ver normalidad de las variables

VII. RESULTADOS

VII.1 Análisis Univariado

En los factores sociodemográficos de la población de estudio que comprendió un total de 815 pacientes se presentó una media de edad de 37 años, con un valor mínimo de 17 y un valor máximo de 73 años con una desviación estándar de 9.06 respecto a la media. Como se puede apreciar en la tabla no. 5 la escolaridad secundaria predominó representando un 34.96% de las mujeres estudiadas seguido por la primaria completa con un 19.93%, cabe destacar que solo un 2.81% presentan analfabetismo y 9.17% no han concluido los estudios de primaria.

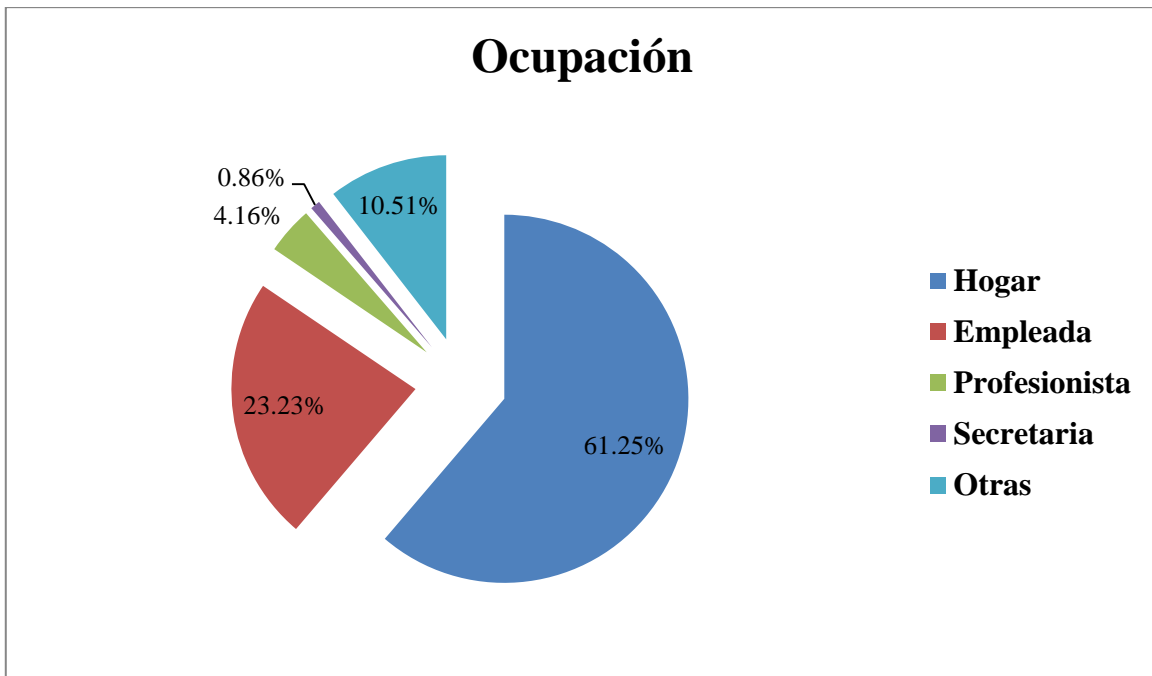
Tabla 5. Distribución de población de estudio según escolaridad. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Analfabeta	23	2.81	2.81
Primaria incompleta	75	9.17	11.98
Primaria completa	163	19.93	31.91
Secundaria	286	34.96	66.87
Preparatoria	100	12.22	79.10
Técnica	81	9.90	89.00
Profesional	90	11.00	100
Total	818	100	

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

Como se aprecia en la ilustración no. 6 el 61.25% de las mujeres estudiadas se dedican al hogar, 23.23% son empleadas y 10.51% se dedican a actividades independientes.

Ilustración 6. Distribución de población de estudio según ocupación. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

Como se observa en la tabla 6 respecto al estado civil, el 55.87% se encuentran casadas, en segundo lugar predominan las mujeres solteras con 18.83% y en tercer lugar las mujeres en unión libre con 18.22%.

Tabla 6. Distribución de población de estudio según estado civil. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Estado civil	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Soltera	154	18.83	18.83
Casada	457	55.87	74.69
Unión libre	149	18.22	92.91
Viuda	37	4.52	97.43
Divorciada	21	2.57	100
Total	818	100	

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

El tabaquismo estuvo presente en 305 mujeres lo cual representó un 37.29% de la población estudiada.

En cuanto a los factores correspondientes al comportamiento sexual se encontró que el porcentaje de mujeres que iniciaron vida sexual antes de los 18 años de edad fue de 63.20 con una media de 18 años, desviación estándar de 3.61 respecto a la media, un valor mínimo de 8 y un valor máximo de 40 años.

Respecto al número de parejas sexuales el 17.36% del grupo de estudio refirió tener tres o más, una media de 1.85 parejas con una desviación estándar de 1.64 y valores mínimo y máximo de 1 y 20 parejas respectivamente.

Solamente 63 mujeres (7.70%) refirieron usar preservativo como método de protección contra I.T.S. o como método de planificación familiar.

En la tabla no. 7 se pueden apreciar los factores concernientes al comportamiento reproductivo de las mujeres estudiadas.

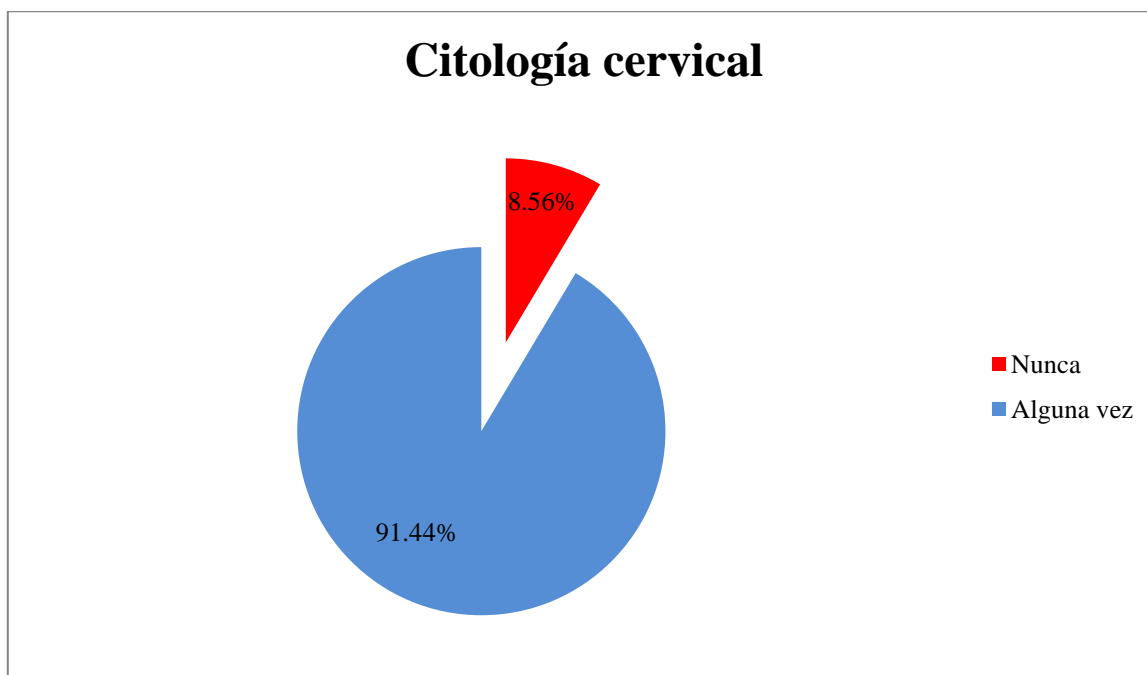
Tabla 7. Distribución de población según presencia o ausencia de factores reproductivos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Factores reproductivos	Número	Porcentaje
Edad del primer embarazo		
> 18 años	417	54.23
< 19 años	352	45.77
Número de embarazos		
< 3	311	40.76
3 o más	452	59.24
Número de partos		
< 3	286	48.72
3 o más	301	51.28
Hormonales orales		
No usa	625	76.41
Usa	193	23.59
Hormonales de deposito		
No usa	596	72.86
Usa	222	27.14
Dispositivo Intrauterino		
No usa	431	52.69
Usa	387	47.31

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

Otro de los factores de riesgo para la presentación de LEIAG y Ca Cu es la no realización de la citología cervical, en la ilustración no. 7 se observa como el 8.56% de las mujeres estudiadas refirieron nunca haberse realizado una, la media fue de 4.27 citologías con desviación estándar de 3.99 respecto a la media, y, 0 y 30 citologías como valores mínimo y máximo, respectivamente.

Ilustración 7. Distribución de población de estudio según realización previa de citología cervical. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

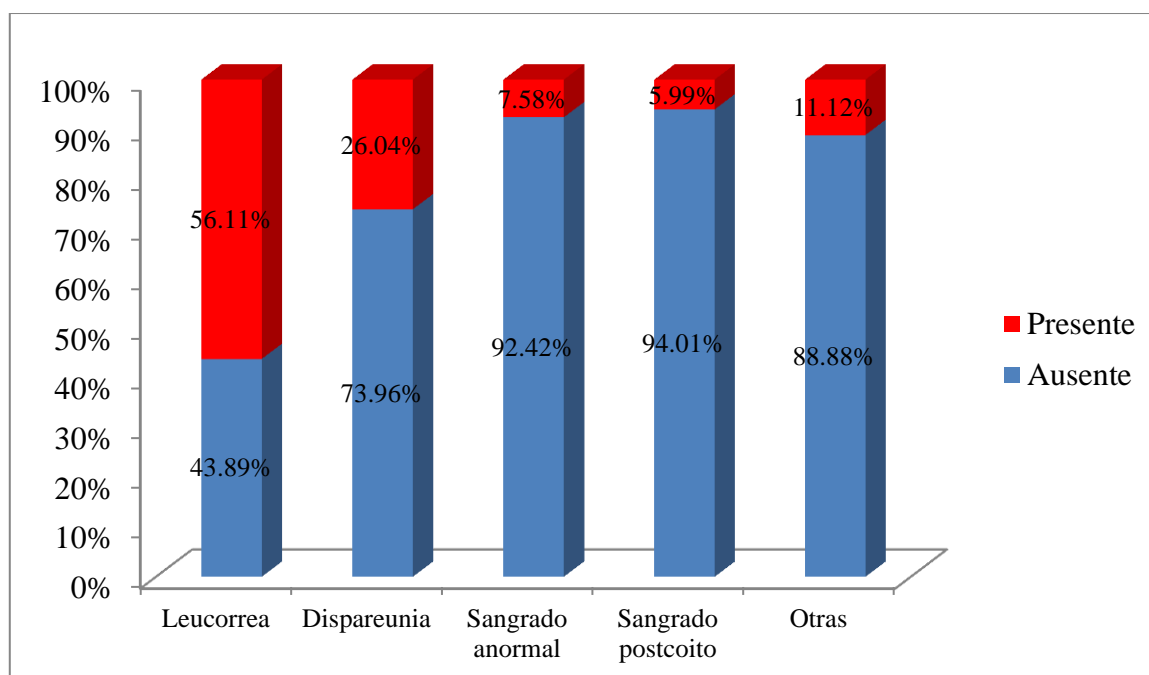
La SSH fue la institución que realizó el mayor porcentaje de estas citologías previas con un 60.64%, el 12.71% fueron realizados por el IMSS, 11.86% en el sector privado y solamente el 4.40% fueron realizados por el ISSSTE y 0.98% en otra institución como PEMEX o DIF.

El 94.25% (771 mujeres) refirieron no tener ningún tratamiento previo en el cérvix, 1.83% refirió electro fulguración, 1.47% tratamiento medicamentoso, 1.10% criocirugía, 0.86% histerectomía y solamente 0.49% electrocirugía.

Cabe destacar que el 69.44% (568 mujeres) refirió presentar algún síntoma del tracto genital inferior y solamente el 30.56% (250) negaron cualquier sintomatología.

En la ilustración no. 8 se puede apreciar la presentación según tipo de sintomatología en la población de estudio.

Ilustración 8. Distribución de población de estudio según sintomatología Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La leucorrea fue el síntoma predominante ya que estuvo presente en el 56.11% seguido de la dispareunia en el 26.04%.

Durante el tamizaje de estas mujeres el 96.70% tuvo una colposcopia satisfactoria y no satisfactoria únicamente en el 3.30%. Se encontró cervicitis en 24.21%, ectopia en 4.77% y el 5.13% presentaron enfermedad multicéntrica del tracto genital inferior.

VII.2 Análisis Bivariado

Se identificaron como casos 115 pacientes de las cuales 95 corresponden a LEIAG y 20 a Ca Cu In situ y micro invasor, 700 controles con LEIBG, todos documentados

mediante estudio histopatológico. Obteniendo una razón de seis controles por cada caso (6:1).

La edad promedio en los casos de Ca Cu fue de 39.4 años con desviación estándar de 10.4 respecto a la media y valores mínimo y máximo de 26 y 65 años respectivamente. En las LEIAG la media de edad fue de 35.4, desviación estándar de 7.8 y con 19 y 55 años como valores mínimo y máximo respectivamente. En los controles la edad media fue de 37 años, con una desviación estándar de 9.1, valor mínimo de 17 y máximo de 73 años. La diferencia de medias de edad entre las LEIAG y los controles (1.73) no se considera estadísticamente significativa por intervalos de confianza (-0.20, 3.66). De la misma manera, la diferencia de medias entre los casos de Ca Cu y los controles no son estadísticamente significativos (-6.36, 1.82).

En la tabla no. 8 se puede apreciar que la secundaria fue la escolaridad predominante en las LEIAG con un 30% mientras que para las LEIBG fue de 35.17%. En los casos de Ca Cu las pacientes que no concluyeron la primaria presentaron el mismo porcentaje que la secundaria, 30%. Cabe destacar que el analfabetismo representó el 15% en las pacientes con Ca Cu, mientras que para las LEIAG y LEIBG solo representó el 2.11 y 2.57%, respectivamente ($p>0.05$).

Tabla 8. Distribución de casos y controles según escolaridad. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Casos				Controles	
	Ca Cu		LEIAG		LEIBG	
	No.	%	No.	%	No.	%
Escolaridad						
Analfabeta	3	15	2	2.11	18	2.57
Primaria incompleta	1	5	11	11.58	63	9.00
Primaria completa	6	30	21	22.11	134	19.14
Secundaria	6	30	29	30.53	250	35.17
Preparatoria	1	5	11	11.58	88	12.57
Técnica	1	5	9	9.47	71	10.14
Profesional	2	10	12	12.63	76	10.86

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

p(>0.05)

El 55% de las mujeres con Ca Cu están casadas, 50.53% de las que presentan LEIAG, mientras que en los controles este estado civil representa el 56.57% (p>0.05) como se muestra en la tabla no. 9.

Tabla 9. Distribución de casos y controles según estado civil. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Casos				Controles	
	Ca Cu		LEIAG		LEIBG	
	No.	%	No.	%	No.	%
Estado civil						
Soltera	5	25	20	21.05	129	18.43
Casada	11	55	48	50.53	396	56.57
Unión libre	1	5	19	20	128	18.29
Viuda	3	15	3	3.16	31	4.43
Divorciada			5	5.26	16	2.29

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

p(>0.05)

Tanto para los casos como para los controles las actividades dedicadas al hogar son las predominantes con un 50% en los casos de Ca Cu, 53.68% en LEIAG y 62.43% en LEIBG (p >0.05). (Tabla no. 10)

Tabla 10. Distribución de casos y controles según ocupación. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Casos				Controles	
	Ca Cu		LEIAG		LEIBG	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ocupación						
Hogar	10	50	51	53.68	437	62.43
Empleada	8	40	24	25.26	158	22.57
Profesionista	1	5	7	7.37	26	3.71
Secretaria	1	5	1	1.05	5	0.71
Otra					74	10.57

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

p (>0.05)

En la tabla no. 11 se observa como el tabaquismo se encontró presente en 50% de casos de Ca Cu, 34.37% en LEIAG y en 37.14% de las LEIBG (p>0.05)

Tabla 11. Distribución de casos y controles según hábito tabáquico. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Casos				Controles	
	Ca Cu		LEIAG		LEIBG	
	No.	%	No.	%	No.	%
Tabaquismo						
Presente	10	50	33	34.74	260	37.14
Ausente	10	50	62	65.26	440	62.86

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

$p(>0.05)$

La edad de inicio de la vida sexual fue similar en los casos de Ca Cu y LEIAG con una media de 17 años, desviación estándar de 3.25 y 3.07 años respecto al promedio, valores mínimos 14 y 12 años y valores máximos de 27 y 28 años, respectivamente. En cuanto a los controles la media fue de 18.5 años, desviación estándar de 3.67 respecto a la media, con valor mínimo de 8 y máximo de 40 años. La diferencia de medias de edad de inicio de vida sexual activa entre Ca Cu y los controles fue de 1.30 (IC95% -0.32, 2.94), y entre las LEAIG y los controles fue de 0.74 (IC95% -0.02, 1.52), por lo que en ambos casos estas diferencias no son estadísticamente significativas.

El promedio de parejas sexuales en los casos de Ca Cu fue de 2.05 con valores mínimos y máximo de 1 y 6 parejas respectivamente. En las LEIAG el promedio fue de 2.14 parejas con un valor mínimo de 1 y máximo de 17 parejas; en cuanto a los controles 1.81 parejas fue la media con 1 y 20 parejas sexuales como valor mínimo y máximo respectivamente. Sin embargo las diferencias de medias entre LEIAG, Ca Cu y controles no son estadísticamente significativas (-.69,.01), (.94,.45).

En la tabla no. 12 se muestra la distribución de factores de riesgo gineco-obstétricos en casos y controles.

Tabla 12. Distribución de casos y controles según antecedentes gineco-obstétricos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Casos				Controles	
	Ca Cu		LEIAG		LEIBG	
	No.	%	No.	%	No.	%
Inicio de vida sexual activa						
> 18 años	5	25	28	29.47	266	38
< 18 años	15	75	67	70.53	434	62
*p > 0.05						
Número de parejas sexuales						
< 3	16	80	74	77.89	583	83.29
3 o +	4	20	21	22.11	117	16.71
**p > 0.05						
Edad del primer embarazo						
> 18 años	8	44.44	41	45.56	366	55.62
< 19 años	10	55.56	49	54.44	292	44.38
*p > 0.05						
Número de embarazos						
< 3	4	22.22	32	35.96	273	41.81
3 o más	14	77.78	57	64.04	380	58.19
**p > 0.05						
Número de partos						
< 3	4	26.67	37	48.05	243	49.39
3 o más	11	73.33	40	51.95	249	50.61
**p > 0.05						

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

* χ^2 Pearson

** Prueba exacta de Fisher.

Respecto al uso de métodos de planificación familiar en la tabla no. 13 se puede apreciar que el método más utilizado en los casos de Ca Cu son los hormonales de depósito en un 50% seguido del DIU en un 30%, las pacientes con LEIAG reportan haber utilizado DIU hasta en un 43.16% seguido de los hormonales orales en un 31.58%. Los controles refieren haber utilizado DIU hasta en un 48.43% y los hormonales de depósito hasta en un 26.47%. El uso del preservativo tiene los menores porcentajes de uso tanto en los casos de Ca Cu, LEIAG como en los controles (5%, 2.11% y 8.57% respectivamente) sin embargo, su no uso es estadísticamente significativo.

Tabla 13. Distribución de casos y controles según uso de métodos de planificación familiar. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Casos				Controles	
	Ca Cu		LEIAG		LEIBG	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hormonales orales						
No usa	15	75	65	68.42	543	77.57
Usa	5	25	30	31.58	157	22.43
*p >0.05						
Hormonales de deposito						
No usa	10	50	69	72.63	514	73.43
Usa	10	50	26	27.37	186	26.57
*p >0.05						
Dispositivo Intrauterino						
No usa	14	70	54	56.84	361	51.57
Usa	6	30	41	43.16	339	48.43
*p >0.05						
Preservativo						
No usa	19	95	93	97.8	640	91.4
Usa	1	5	2	2.11	60	8.57
**p <0.05						

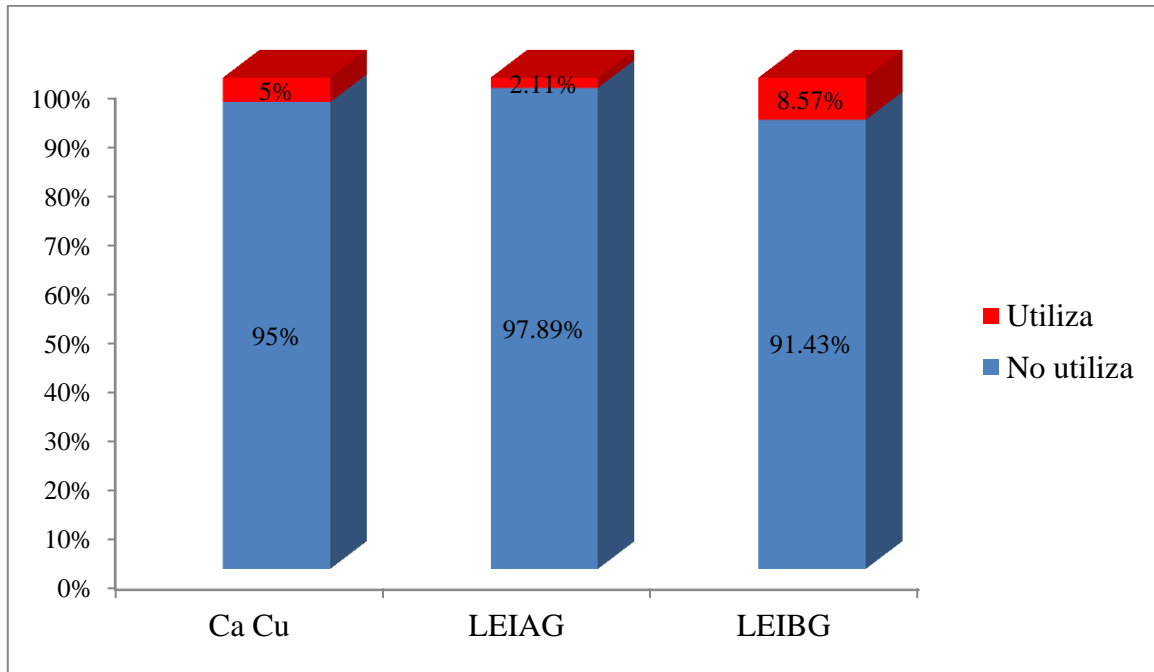
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

* χ^2 Pearson

** Prueba exacta de Fisher

En la ilustración no. 9 se presentan los porcentajes de utilización del preservativo en casos y controles.

Ilustración 9. Distribución de casos y controles según utilización de preservativo. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

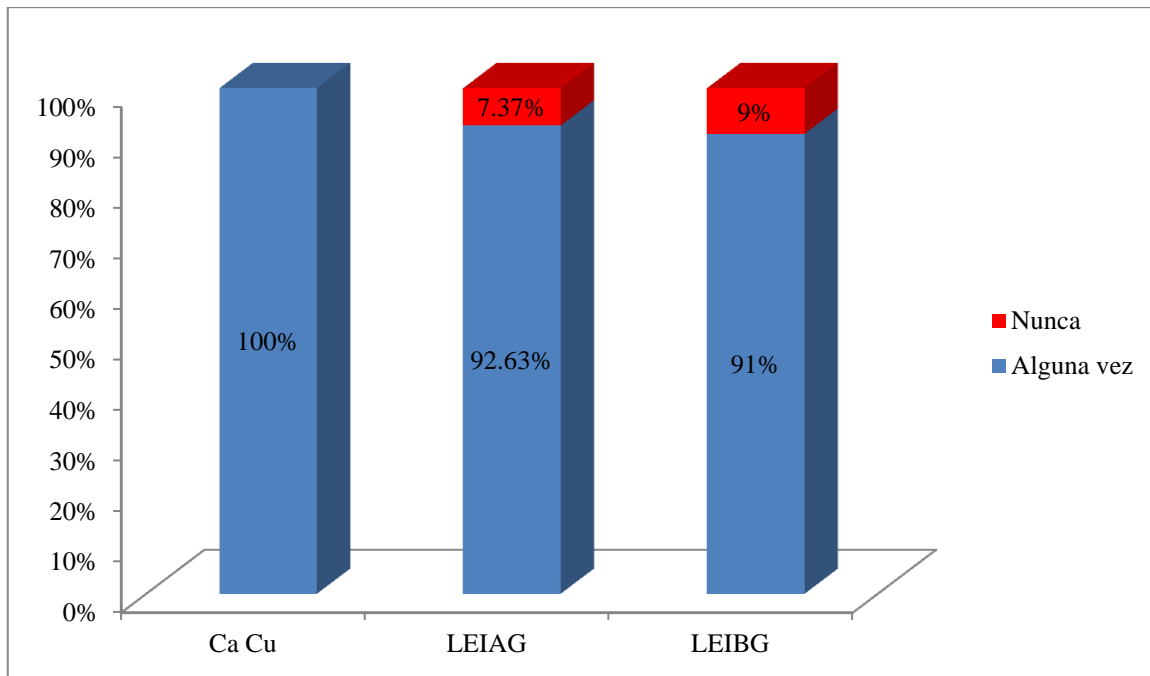


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

$p < 0.05$ (Prueba exacta de Fisher)

En la ilustración no. 10 se presenta la distribución de porcentajes de mujeres que nunca se había realizado una citología previa según casos y controles. El 100% de los casos de Ca Cu tiene antecedente de haberse realizado al menos una citología cervical previamente, en el caso de la LEIAG solamente el 7.37% y 9% en el caso de la LEIBG refieren nunca haberse realizado una citología previa al diagnóstico, sin embargo este resultado no tiene significancia estadística ($p > 0.05$)

**Ilustración 10. Realización de citología cervical previa según casos y controles.
Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012**



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

$p > 0.05$

La institución que realizó la mayoría de estas citologías previas fue la SSH con un 35% en los casos de CaCu, 63.17% en LEIAG y 61.14% en LEIBG. Resalta la realización en el medio privado del 30% de las citologías de los casos de Ca Cu, mientras que para LEIAG y LEIBG estos porcentajes disminuyen a 10.53 y 5%, respectivamente.

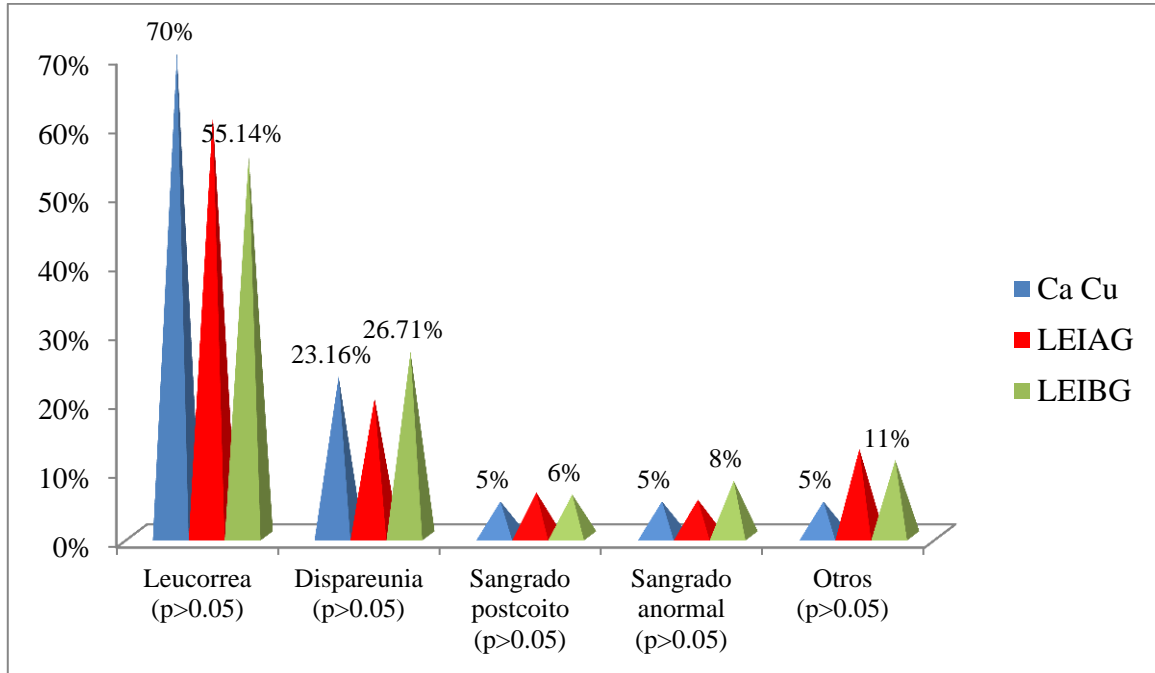
El 100% de los casos de Ca Cu refieren no haber recibido ningún tipo de tratamiento previo, así como el 88% de los casos de LEIAG y el 95% de los controles. ($p < 0.05$).

El 85% de los casos de Ca Cu manifestaron algún tipo de sintomatología, en las LEIAG se reportó en el 75.79% mientras que en la LEIBG disminuyó a 68.14% ($p > 0.05$).

La distribución de síntomas reportados según casos y controles es presentado en la ilustración no. 11.

El síntoma predominante fue la leucorrea tanto en los casos como en los controles, seguido de la dispareunia, sin embargo, estos datos no tienen significancia estadística.

Ilustración 11. Distribución de sintomatología según casos y controles. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

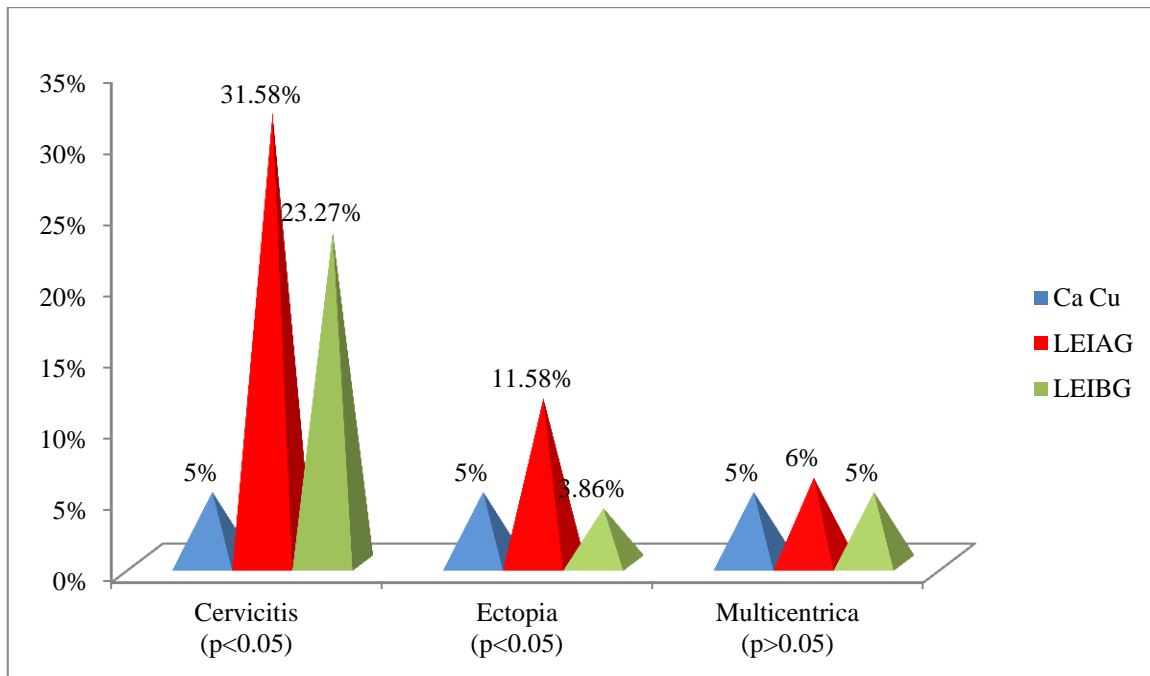


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

El 85% de las colposcopias realizadas a las pacientes con Ca Cu fueron satisfactorias, el 97.89% en las LEIAG y el 96.86% en las LEIBG (p<0.05).

Los hallazgos encontrados en la colposcopia son presentados en la ilustración no.12. Cabe resaltar que la presencia de cervicitis y ectopia presentan significancia estadística (p<0.05), no así la presencia de lesiones multicéntricas del tracto genital inferior (p>0.05).

Ilustración 12. Hallazgos colposcopicos según casos y controles. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

En la tabla no. 14 se presenta la razón de momios de las variables de estudio. El 75 % de las mujeres que presentaron Ca Cu (15 mujeres) iniciaron vida sexual antes de los 18 años. Este porcentaje fue del 70.53% (67 mujeres) en las que presentaron LEIAG y 62% (434 mujeres) en los controles. En las mujeres que presentan IVSA antes de los 18 años la probabilidad de presentar Ca Cu se incrementa en un 84%, el riesgo de presentar LEIAG es del 47 y cuando se evalúan en conjunto LEIAG y Ca Cu el riesgo es del 52%.

El 21.74% de los casos refirieron más de tres parejas sexuales (4 mujeres con Ca Cu y 21 con LEIAG), en los controles 117 mujeres refirieron este factor representando el 16.71%. De acuerdo a la razón de momios la probabilidad de presentar Ca Cu en estas mujeres es del 25%, para LEIAG es del 42% y en conjunto es del 38%. Sin embargo no se presenta significancia estadística.

En las mujeres que refirieron la edad de primer embarazo antes de los 18 años el riesgo de presentar Ca Cu fue del 56% (49 mujeres) y de presentar LEIAG (10 mujeres)

fue del 50%. El 44.38% de los controles (292 mujeres) presentaron su primer embarazo antes de los 18 años. El riesgo en conjunto para presentar LEIAG o Ca Cu es de 50%.

La presencia de más de tres embarazos incrementa 2.5 veces más la probabilidad de presentar Ca Cu y de presentar LEIAG en un 28%. Para los controles este factor estuvo presente en 380 mujeres que representaron el 58.19. El riesgo conjunto de presentar LEIAG o Ca Cu es del 41%.

La multiparidad se presentó en 55.43% de los casos (11 mujeres con Ca Cu y 40 con LEIAG) y en 249 controles que representaron el 50.61%. Este factor aumento 2.69 veces más la probabilidad de presentar Ca Cu y LEAIG en un 5%. La probabilidad conjunta de presentar LEIAG o Ca Cu es de 21%.

Tabla 14. Razón de momios según antecedentes gineco obstétricos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Ca Cu		LEIAG		Ca Cu/LEIAG	
	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)
IVSA <18 años	1.84	(.66-5.14)	1.47	(.92-2.35)	1.52	(.98-2.34)
3 o más parejas sexuales	1.25	(.41-3.81)	1.42	(.84-2.39)	1.38	(.85-2.24)
Embarazo antes de 18 años	1.56	(.61-4.02)	1.50	(.96-2.33)	1.50	(1.00-2.27)
3 o más gestas	2.52	(.82-7.75)	1.28	(.81-2.03)	1.41	(.92-2.17)
Multiparidad	2.69	(.84-8.57)	1.05	(.65-1.71)	1.21	(.77-1.89)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La razón de momios para el uso de métodos anticonceptivos es presentada en la tabla no. 15. El uso de hormonales orales (5 mujeres con Ca Cu, 30 con LEIAG y 158 con LEIBG) aumentó la probabilidad de presentar Ca Cu en 14%, de presentar LEIAG en 59% y el riesgo en conjunto para presentar LEIAG y Ca Cu es de 51%.

Los hormonales de depósito fueron utilizados en un 31% de los casos (10 mujeres con Ca Cu y 26 con LEAIG) presentando significancia estadística en los casos de Ca Cu dado sus intervalos de confianza, aumentando 2.7 veces la probabilidad de presentarlo. El riesgo de presentar LEIAG en las mujeres que utilizaron este tipo de método fue de 4%. Pero cuando se analizan en conjunto el riesgo es de un 25%.

El uso del DIU no presentó significancia estadística. El uso del preservativo se considera factor protector debido a la razón de momios que se presentó tanto en los casos de Ca Cu (44%) como en los de LEIAG (77%). El 2.61% de los casos reporta su uso (1 mujer con Ca Cu y 2 con LEIAG) y 8.57% de los controles (60 mujeres).

Tabla 15. Razón de momios según uso de métodos de planificación familiar. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Ca Cu		LEIAG		Ca Cu/LEIAG	
	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)
H. orales	1.14	(.41-3.20)	1.59	(.99-2.54)	1.51	(.97-2.33)
H. deposito	2.77	(1.13-6.78)	1.04	(.64-1.69)	1.25	(.82-1.93)
DIU	.45	(.17-1.20)	.81	(.52-1.24)	.73	(.49-1.09)
Preservativo	.56	(.01-3.67)	.23	(.02-.89)	.28	(.56-.90)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La presencia de algún síntoma en los casos se considera un factor de riesgo con significancia estadística. El 77.39% de los casos refirieron su presencia (17 mujeres con Ca

Cu y 72 con LEIAG) lo cual aumentó 2.6 veces la probabilidad de presentar Ca Cu y LEIAG en un 46%. El 68.14% de los controles (477 mujeres) refirieron sintomatología. La probabilidad de presentar LEIAG o Ca Cu cuando se analiza en conjunto es del 60% (Tabla no. 16).

La leucorrea, dispareunia, sangrado postcoito, sangrado genital anormal y otra sintomatología referida como prurito vulvo vaginal y dolor cólico estuvieron presentes pero su razón de momios analizada de forma individual no presenta significancia estadística.

Tabla 16. Razón de momios según sintomatología. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Ca Cu		LEIAG		Ca Cu/LEIAG	
	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)
Sintomatología	2.64	(.76-9.13)	1.46	(.89-2.40)	1.60	(1.0-2.54)
Leucorrea	1.90	(.72-5.01)	1.27	(.82-1.98)	1.36	(.90-2.04)
Dispareunia	.68	(.22-2.08)	.83	(.50-1.37)	.80	(.50-1.27)
Sangrado Postcoito	.82	(.10-6.33)	1.06	(.43-2.56)	1.01	(.44-2.31)
Sangrado anormal	.60	(.70-4.62)	.64	(.25-1.64)	.63	(.26-1.50)
Otros síntomas	.42	(.05-3.19)	1.15	(.60-2.21)	1.03	(.55-1.92)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

En la tabla no. 17 se muestra como la probabilidad de presentar Ca Cu se incrementó en 63% en la mujeres que presentan hábito tabáquico positivo. El tabaquismo estuvo presente en 10 mujeres con Ca Cu (50%), 33 mujeres con LEIAG (34.74%) donde no represento riesgo; y en 37.18% de los controles (260 mujeres).

El 93.91% de los casos totales tienen antecedente de haberse realizado una citología cervical previa al menos una vez en la vida (20 mujeres con CaCu y 88 con LEIAG), en los controles (637 mujeres) que representan el 91%, sin embargo estos valores no se consideran estadísticamente significativos. Cabe destacar que el 100% de los casos de Ca Cu tiene antecedente de haberse realizado al menos una citología cervical previa por lo cual no puede estimarse la razón de momios para estos casos.

Los casos de LEIAG que presentan tratamientos previos de cualquier tipo en el cérvix tienen una RM de 2.42 (IC95% 1.07-5.09)

Tabla 17. Razón de momios según otros factores de riesgo. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Ca Cu		LEIAG		Ca Cu/LEIAG	
	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)
Tabaquismo	1.63	(.61-4.56)	0.89	(.55-1.43)	1.01	(.65-1.54)
Pap previo	----	-----	1.23	(.54-2.78)	1.52	(.68-3.42)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La asociación con hallazgos colposcopicos como la ectopia presenta significancia estadística en los casos de LEIAG y también cuando es analizada de manera conjunta con Ca Cu; se encontró presente en 12 casos (1 de Ca Cu, 11 de LEIAG) representando el 10.43% y en 27 controles (3.86%). (Tabla no. 18)

Tabla 18. Razón de momios según hallazgos colposcopicos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	Ca Cu		LEIAG		Ca Cu/LEIAG	
	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)
Cervicitis	.16	(.02-1.27)	1.48	(.92-2.36)	1.19	(.76-1.87)
Ectopia	1.31	(.17-10.2)	3.27	(1.56-6.85)	2.90	(1.42-5.91)
Multicentrica	1.00	(.13-7.70)	1.28	(.52-3.14)	1.23	(.53-2.84)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

VII.3 Análisis Multivariado

Se utilizó regresión logística para estimar razones de momios ajustados por potenciales confusores. Para determinar los factores que predicen la presencia de LEIAG y Ca Cu se procesaron y compararon tres modelos estadísticos; el primero analiza y ajusta factores gineco obstétricos, el segundo comprende factores de riesgo reproductivo como el uso de métodos de planificación familiar y el tercer modelo analiza la presencia de sintomatología referida durante el interrogatorio y los hallazgos colposcopicos durante la revisión clínica. En los tres modelos se estimaron primeramente RM ajustadas para LEIAG y posteriormente para Ca Cu, con sus respectivos IC al 95%.

En el primer modelo ajustado por edad para LEIAG se puede observar como la única variable que presenta significación estadística es el número de parejas sexuales, por lo cual las mujeres que tienen tres o más parejas sexuales presentan un riesgo 25% mayor de presentar LEIAG que aquellas que tienen menos de tres parejas sexuales. No existen diferencias estadísticamente significativas en variables como el IVSA antes de los 18 años, la edad del primer embarazo, el número de gestas y el número de partos (Tabla No. 19).

Tabla 19. Modelo de regresión logística ajustado según factores gineco obstétricos en LEIAG. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo	IC (95%)	RM ajustada*	IC (95%)
IVSA <18 años	1.47	(.92-2.35)	1.12	(.54-2.3)
3 o más parejas sexuales	1.42	(.84-2.39)	1.25	(1.04-1.50)
Embarazo antes de 18 años	1.50	(.96-2.33)	.95	(.48-1.86)
3 o más gestas	1.28	(.81-2.03)	1.09	(.52-2.27)
Multiparidad	1.05	(.65-1.71)	1.09	(.54-2.16)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

*Ajustado por edad

En el primer modelo ajustado por edad para Ca Cu que se observa en la tabla no. 20 se puede apreciar que las mujeres que presentan tres o más parejas sexuales tienen un riesgo de 53% de adquirirlo comparado con aquellas que tienen menos de tres parejas sexuales.

Tabla 20. Modelo de regresión logística ajustado según factores gineco obstétricos en Ca Cu. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo	IC (95%)	RM ajustada*	IC (95%)
IVSA <18 años	1.52	(.98-2.34)	3.05	(.48-19.06)
3 o más parejas sexuales	1.38	(.85-2.24)	1.53	(1.0-2.36)
Embarazo antes de 18 años	1.50	(1.0-2.27)	1.10	(.28-4.29)
3 o más gestas	1.41	(.92-2.17)	3.26	(.32-33.03)
Multiparidad	1.21	(.77-1.89)	.93	(.23-3.70)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

*Ajustada por edad

En la tabla no. 21 se aprecia el segundo modelo, en el cual se aprecia como el consumo de hormonales orales incrementa en un 83% el riesgo de adquirir LEIAG en las mujeres que los consumen comparado con aquellas que no lo hacen cuando se ajusta por edad, IVSA y edad del primer embarazo. El hormonal de depósito presenta una RM mayor a la unidad por lo que podría considerarse un factor de riesgo que incrementa en 4% la posibilidad de presentar LEIAG, sin embargo el efecto de esta variable no es estadísticamente significativo.

En la tabla no. 22 se muestra el mismo modelo para valorar el efecto de los diferentes métodos de planificación familiar en el riesgo de presentar Ca Cu. Se aprecia como las mujeres que consumen hormonales de depósito tienen 3.17 veces más riesgo de presentar Ca Cu que aquellas que no los utilizan, ajustado por edad, IVSA y edad del primer embarazo.

Tabla 21. Modelo de regresión logística ajustado según métodos de control natal en LEIAG. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo	IC (95%)	RM ajustada*	IC (95%)
H. orales	1.59	(.99-2.54)	1.83	1.09-3.05
H. deposito	1.04	(.64-1.69)	.80	.47-1.36
DIU	.81	(.52-1.24)	.70	.45-1.09
Preservativo	.23	(.02-.89)	.94	.88-1.01

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

*Ajustada por edad, edad de inicio de vida sexual activa y edad del primer embarazo.

Tabla 22. Modelo de regresión logística ajustado según métodos de control natal en Ca Cu. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo	IC (95%)	RM ajustado*	IC (95%)
H. orales	1.51	(.41-3.20)	.69	.22-2.16
H. deposito	1.25	(1.13-6.78)	3.17	1.2-8.39
DIU	.73	(.17-1.20)	.44	.16-1.18
Preservativo	.28	(.01-3.67)	1.00	.97-1.04

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

*Ajustada por edad, edad de inicio de vida sexual activa y edad del primer embarazo.

Las mujeres que presentan algún tipo de sintomatología del tracto genital inferior presentan 2.18 veces más de probabilidad de presentar LEIAG que aquellas que no presentan. Así mismo las mujeres que presentan sangrado postcoito tienen 20% más riesgo de presentar LEIAG que aquellas que no lo presentan sin embargo este riesgo no es estadísticamente significativo. De la misma forma la presencia de leucorrea, dispareunia y sangrado genital anormal no tienen efecto sobre la presentación de LEIAG. La ectopia como hallazgo clínico colposcópico incrementa el riesgo en las mujeres de presentar LEIAG 3.57 veces más que aquellas que no la presentan (Tabla no. 23). La cervicitis y la presencia de lesión multicéntrica del TGI no tienen efecto sobre la presentación de LEIAG.

Tabla 23. Modelo de regresión logística ajustado según sintomatología en LEIAG. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo	IC (95%)	RM ajustado	IC (95%)
Sintomatología	1.46	(.89-2.40)	2.18	(.94-5.03)
Leucorrea	1.27	(.82-1.98)	.72	(.35-1.44)
Dispareunia	.83	(.50-1.37)	.61	(.33-1.10)
Sangrado post coito	1.06	(.43-2.56)	1.2	(.48-3.20)
Sangrado anormal	.64	(.25-1.64)	.49	(.17-1.33)
Colposcopia satisfactoria	.66	(.95-20.92)	.72	(.16-3.17)
Cervicitis	1.48	(.76-1.87)	1.55	(.96-2.51)
Ectopia	3.27	(1.42-5.91)	3.57	(1.66-7.65)
Multicentrica	1.28	(.53-2.84)	1.13	(.44-2.86)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

En la tabla no. 24 se observa el efecto de las variables en la presentación de Ca Cu; observando que las pacientes que presentan alguna sintomatología del TGI tienen 6.25 veces más riesgo de padecer Ca Cu que aquellas que no presentan ninguna sintomatología. Sin embargo, cuando se analizan de forma aislada los síntomas estudiados ninguno presenta significancia estadística. En el ajuste por hallazgos colposcopicos la presencia de cervicitis, ectopia y lesión multicentrica no tuvieron efecto estadísticamente significativo sobre la variable dependiente.

Tabla 24. Modelo de regresión logística ajustado según sintomatología en Ca Cu. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo	IC (95%)	RM ajustado	IC (95%)
Sintomatología	1.6	(1.1-2.54)	6.25	(.97-40.29)
Leucorrea	1.36	(.90-2.04)	.63	(.15-2.67)
Dispareunia	.801	(.50-1.27)	.48	(.13-1.72)
Sangrado post coito	1.01	(.44-2.31)	.83	(.09-7.13)
Sangrado anormal	.63	(.26-1.50)	.52	(.06-4.39)
Cervicitis	1.19	(.76-1.87)	.16	(.02-1.23)
Ectopia	2.90	(1.42-5.91)	1.35	(.16-11.12)
Multicentrica	1.2	(.53-2.84)	1.23	(.14-10.34)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La tabla no. 25 muestra el análisis que se realizó a los factores ginecoobstétricos por regresión logística multinomial. Se observa que la probabilidad de presentar LEIAG ajustando por la regresión de las mujeres con Ca Cu, es de 83% en las mujeres que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años y 7% en el caso de las que presentan más de tres parejas sexuales, aunque dichos intervalos de confianza no presentan significancia estadística, el riesgo asociado al número de parejas sexuales parece ser más preciso que en la RM cruda.

En el caso de las mujeres que presentan embarazo antes de los 18 años la razón de momios no reveló significancia estadística ni se comportó como un factor de riesgo para LEIAG, en contraste a la RM cruda donde el riesgo se incrementó en 50% y tuvo significancia estadística.

La asociación entre la presentación de LEIAG y las mujeres que presentaron más de tres embarazos y las multíparas quedó demostrada. En el primer caso el riesgo se incrementó en un 21% y en el segundo caso en un 18%, con intervalos de confianza estadísticamente significativos.

Tabla 25. Modelo de regresión logística multinomial según factores gineco obstétricos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo (IC 95%)	RM Ca Cu (IC 95%)	RM LEIAG (IC 95%)
IVSA <18 años	1.52(.98-2.34)	1.46(.91-2.33)	1.83(.66-5.11)
3 o más parejas sexuales	1.38(.85-2.24)	1.09(.99-1.27)	1.07(.87-1.33)
Embarazo antes de 18 años	1.50(1.0-2.27)	1.00(.99-1.02)	.95(.89-1.01)
3 o más gestas	1.41(.92-2.17)	1.04(.93-1.16)	1.21(1.01-1.45)
Multiparidad	1.21(.77-1.89)	1.11(1.01-1.22)	1.18(1.01-1.38)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La probabilidad de presentar Ca Cu ajustando por la regresión de las mujeres con LEIAG se incrementa en un 46% en las mujeres que inician su vida sexual activa antes de los 18 años. Para las mujeres que presentan más de tres parejas sexuales el riesgo es de 9%, ambos no significativos estadísticamente, sin embargo, este último parece tener mayor precisión que la RM cruda.

El embarazo antes de los 18 años al igual que para LEIAG la razón de momios no reveló significancia estadística ni se comportó como un factor de riesgo para Ca Cu, en contraste con la RM cruda donde sí representó un factor de riesgo como ya se mencionó anteriormente.

La presencia de tres o más gestas incrementó en 4% la probabilidad de presentar Ca Cu, y aun cuando no presentó significancia estadística parece que la asociación entre este factor de riesgo y la presencia de Ca Cu es mayor que en la RM cruda. La multiparidad presenta significancia estadística e incrementa en 11% el riesgo de presentar Ca Cu.

El análisis de los métodos de control natal por regresión logística multinomial se describen en la tabla no. 26. La probabilidad de presentar LEIAG ajustando por la regresión de las mujeres con Ca Cu es de 15% para las mujeres que consumen hormonales orales, porcentaje que fue similar en la RM cruda. El uso de hormonales de depósito incrementó 2.76 veces la probabilidad de presentar LEIAG con significancia estadística.

Para el uso del DIU la razón de momios no reveló significancia estadística ni se comportó como un factor de riesgo para LEIAG. El uso del preservativo se presentó como un factor protector en un 44% pero sin significancia estadística.

Tabla 26. Modelo de regresión logística multinomial según métodos de control natal. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM cruda (IC 95%)	RM Ca Cu (IC 95%)	RM LEIAG (IC 95%)
H. orales	1.51(.41-3.20)	1.59(1.00-2.54)	1.15(.41-3.22)
H. deposito	1.25(1.13-6.78)	1.04(.64-1.68)	2.76(1.13-6.74)
DIU	.73(.17-1.20)	.99(.99-1.00)	.99(.98-1.00)
Preservativo	.28(.01-3.67)	.22(.05-.95)	.56(.07-4.26)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La probabilidad de presentar Ca Cu ajustando por la regresión de las mujeres con LEIAG es significativamente estadístico en las mujeres que consumen hormonales orales debido a que incrementó el riesgo en un 59%. Los hormonales de depósito incrementan en un 4% la probabilidad de presentar Ca Cu pero no presentan significancia estadística. El

uso del preservativo se considera factor protector contra el Ca Cu en un 78% con significancia estadística.

En la tabla no. 27 se muestra el análisis que se realizó según sintomatología y hallazgos colposcopicos por regresión logística multinomial. Se observa que la probabilidad de presentar LEIAG ajustando por la regresión de las mujeres con Ca Cu es 2.64 veces mayor en las mujeres que presentan algún tipo de sintomatología. La leucorrea incrementa este riesgo en 89% y la ectopia en 31%, sin significancia estadística. La presencia de dispareunia, sangrado postcoito, sangrado genital anormal y lesión multicentrica no se consideran factores de riesgo debido a las RM que presentan.

Tabla 27. Modelo de regresión multinomial según sintomatología y hallazgos colposcopicos. Pachuca de Soto, Hidalgo 2005-2012

Variable	RM crudo (IC 95%)	RM Ca Cu (IC 95%)	RM LEIAG (IC 95%)
Sintomatología	1.6(1.1-2.54)	1.46(.89-2.40)	2.64(.76-9.13)
Leucorrea	1.36(.90-2.04)	1.27(.82-1.97)	1.89(.72-4.99)
Dispareunia	.80(.50-1.27)	.82(.49-1.37)	.68(.22-2.07)
Sangrado post coito	1.01(.44-2.31)	1.05(.43-2.55)	.82(.10-6.30)
Sangrado anormal	.63(.26-1.50)	.63(.24-1.63)	.60(.07-4.60)
Cervicitis	1.19(.76-1.87)	1.49(.93-2.38)	.17(.02-1.28)
Ectopia	2.90(1.42-5.91)	3.26(1.56-6.81)	1.31(.16-10.16)
Multicentrica	1.2(.53-2.84)	1.28(.52-3.13)	1(.13-7.68)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes.

La probabilidad de presentar Ca Cu ajustando por la regresión de las mujeres con LEIAG no muestra significancia estadística en la presencia de sintomatología o signos aislados como leucorrea, dispareunia, sangrado postcoito o sangrado anormal. Hubo significancia estadística en la presencia de ectopia como hallazgo colposcópico que incrementa 3.2 veces el riesgo de presentar Ca Cu.

VIII. DISCUSIÓN

En este estudio se utilizó una metodología de casos y controles para identificar los factores de riesgo asociados a la presentación de LEAIG y Ca Cu en usuarias de la Unidad Móvil de Colposcopia de Pachuca Hgo. Actualmente los factores de riesgo para Ca Cu inherentes a la paciente son ampliamente conocidos.

En primer lugar tenemos la edad de presentación, que de acuerdo a la NOM-014-SSA2-1998 es entre los 25 a 64 años de edad (57). La edad promedio de presentación del Ca Cu *in situ* es alrededor de los 40 años y la del Ca Cu invasor a los 50 años (63). El Programa Nacional de Prevención y Control del Ca Cu desarrollado por la Secretaría de Salud establece que la edad para la presentación de LEAIG es de los 30 a 40 años, para el Ca Cu *In situ* de los 40 a los 50 años y el Ca Cu invasor a partir de los 50 años (139). Farfán y cols. (140) afirman que el cáncer *in situ* se presenta de manera significativa entre los 30 y los 39 años de edad y el carcinoma invasor después de los 40 años.

En este estudio se observó en promedio que la edad de presentación para LEIBG, LEIAG y Ca Cu fue en el quinquenio entre los 35 y 40 años, sin presentarse significancia estadística en la diferencia de medias.

En cuanto al estado civil, López-Castillo y cols. (141) reportan en Colombia el 41% en unión libre. En el presente estudio se encontró que 55% de los casos de Ca Cu y 50% de los de LEIAG corresponden a mujeres casadas, ya que fueron las que más demandaron el servicio, a diferencia de lo que se reporta en otros estudios donde el mayor porcentaje de mujeres demandantes de servicios de detección son mujeres solteras. (142, 143)

La escolaridad secundaria fue la predominante tanto en los casos como en los controles, situación similar reportada por Aguirre Hernández y cols. en Nayarit (144). El analfabetismo no tuvo relación con la presentación de LEAIG ni Ca Cu como reportan otros estudios (145).

El inicio de la vida sexual activa antes de los 18 años se ha asociado a un mayor riesgo de Ca Cu(53) debido al mayor riesgo de adquirir VPH de alto riesgo(146) y de incrementar el número de parejas sexuales. El inicio temprano de las relaciones sexuales se ha asociado con incremento del riesgo de padecer cáncer cervical 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 (30). La explicación de este hecho es por la denudación del epitelio estratificado aunado al traumatismo coital que facilita la exposición de la capa basal al VPH. La influencia estrogénica que se presenta durante la adolescencia favorece la acidificación vaginal, misma que estimula la transformación metaplasica, cuando esta metaplasia se realiza en presencia de VPH la probabilidad de transformación a cambios neoplásicos es mayor (53). 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 Ca Cu. Ese riesgo se reduce al postergar el inicio de las relaciones sexuales (147)

En el presente estudio la media de edad de inicio de vida sexual para Ca Cu y LEIAG fue de 17 ± 3 años, con valor mínimo y máximo de 12 y 28, respectivamente. En los controles la edad de IVSA fue de 18.5 ± 3.6 años, con valor mínimo de 8 y máximo de 40 años. Aun cuando estas diferencias no son estadísticamente significativas si tienen relevancia clínica.

En el análisis de regresión logística ajustado por edad, el número de parejas sexuales tuvo significancia estadística tanto para la presentación de LEIAG como para Ca Cu, lo cual es congruente con lo que describen otros autores sobre que al aumentar el número de parejas sexuales aumenta el riesgo de exposición a infección por VPH principalmente de tipo oncogénico y de Ca Cu (27, 54, 144, 146, 147).

La edad del primer embarazo es un factor de riesgo directamente relacionado con la edad de inicio de la vida sexual activa que incrementa el riesgo de LEIAG y carcinogénesis cervical atribuido al trauma cervical principalmente en los países en vías de desarrollo. (53)

Durante la adolescencia y el embarazo, por efecto combinado de la acción hormonal sobre los epitelios y la exposición (ectropión gravídico) de la mucosa endocervical al pH vaginal ácido, estimula la aparición focal de metaplasia en la eversión cervical (22). Cuando esta transformación metaplasica estrógeno dependiente ocurre en presencia de VPH, la probabilidad de transformación celular aumenta resultando en cambios neoplásicos. La razón de momios cruda demostró asociación entre la presentación de LEIAG y Ca Cu con las mujeres que se embarazaron antes de los 18 años (RM 1.50, IC95% 1.0-2.2).

En el análisis de regresión logística multivariante la multiparidad aumentó el riesgo de presentar Ca Cu en un 11% y de presentar LEIAG en 18%. Esto es congruente con lo reportado por Lazcano P. et al y Eluf-Neto et al donde establecen que la multiparidad vaginal es un factor de riesgo para Ca Cu en países latinoamericanos (113, 148) y en mujeres latinas residentes en EUA (149).

La presencia de tres o más embarazos en las mujeres de estudio también presentó asociación con el incremento del riesgo de Ca Cu en un 4% y para LEIAG en un 21% (113).

El uso de hormonales orales y de depósito se han asociado con el riesgo de desarrollar Ca Cu invasor cuando son consumidos por mujeres infectadas con VPH (58, 150). Sin embargo, estudios más recientes de la IARC en análisis ajustados por infección por VPH han demostrado que su uso solo se asocia a un incremento de riesgo cuando son utilizados por periodos mayores a cinco años (116, 151). En este estudio se encontró asociación estadística en el uso de hormonales orales para producir LEIAG y entre el uso de hormonales de depósito y Ca Cu en el análisis de regresión logística ajustado por edad, edad de inicio de vida sexual y edad del primer embarazo, así mismo, hubo significación estadística en el análisis multivariado, aunque no se evaluó el tiempo de uso.

El uso del preservativo resultó ser un factor protector para Ca Cu y LEIAG con significación estadística en el análisis bivariado, en la regresión logística ajustada y en el análisis multivariante. Se ha demostrado en diversos estudios que disminuye el riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual y por ende VPH. Las relaciones sexuales sin

protección aceleran los procesos cancerígenos en los órganos reproductores de la mujer, en especial pueden aligerar el avance del cáncer cervical y de útero debido a la alta concentración en el semen de prostaglandinas que son causantes del crecimiento celular acelerado. Sin embargo, una demostración reciente establece que la efectividad del preservativo es de 80%, por lo que no puede promoverse como método anticonceptivo pero si para reducir el riesgo de contagio de ITS. (117, 152-155)

La no realización de citología cervical está considerada como un factor de riesgo para Ca Cu de acuerdo a la NOM (57), está demostrado que aquellas mujeres que se someten periódicamente a tamizaje tienen menos probabilidad de desarrollar una neoplasia invasora que aquellas que nunca se la han hecho (1). Sin embargo, en el presente estudio el antecedente de citología previa no tuvo significación estadística en la presentación de LEIAG y Ca Cu.

La presencia de sintomatología es poco reportada en las mujeres con lesiones premalignas o Ca Cu en etapa temprana. Los síntomas más comunes son: dispareunia, leucorrea, sangrado postcoito, sangrado vaginal anormal (156). La presencia de sintomatología cuando se analizan en conjunto los síntomas reportados en el presente estudio presentó significancia estadística en el análisis bivariado, la cual no se reportó en el multivariado. Sin embargo, cuando se analizan de forma individual ninguno de ellos tiene asociación causa-efecto con el Ca Cu o la LEIAG.

Un hallazgo colposcópico que fue analizado es la presencia de ectopia cervical que presentó significancia estadística en el análisis bivariado y multivariado por lo que se consideró factor de riesgo. Clínicamente la presencia de ectopia cervical más que considerarse un factor de riesgo es un punto de orientación para considerar la probabilidad de LEIAG.

En relación a los factores de riesgo reportados pero que no presentaron significancia estadística y/o clínica en este estudio tenemos al tabaquismo

IX. CONCLUSIONES

Actualmente la NOM-014-SSA2-1998, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino establece el perfil de riesgo aceptado para padecer Ca Cu en las mujeres mexicanas y existen numerosos documentos nacionales que analizan la interacción de varios factores de riesgo que se han caracterizado por estar asociados a la presentación del cáncer cervical. Sin embargo, a nivel local es poca la información disponible que analice dichos factores ya sea en el espectro de lesiones premalignas o como neoplasia invasora, por lo que se realizó el análisis de algunos factores de comportamiento sexual y reproductivo a través de un estudio de casos y controles. Se eligió dicha metodología en razón de su factibilidad, así como sus limitaciones ya que el presente estudio parte de una base de datos utilizada para registro sistemático en consulta externa y no creada ex profeso para fin de investigación.

El Ca Cu es una patología que esta provista de múltiples factores de riesgo, que han demostrado tener una influencia determinante y asociación significativa para aumentar el riesgo de padecerlo cuando están presentes. En el presente estudio la edad no presentó diferencias significativas para el desarrollo de LEIAG y Ca Cu comparada con LEIBG.

Entre los factores vinculados al comportamiento sexual y reproductivo que se encontraron asociados a la presentación de LEIAG y Ca Cu tenemos la edad de inicio de vida sexual activa, la cual fue menor a los 18 años para el desarrollo de LEIAG y Ca Cu y mayor a los 18 años para la LEIBG. El número de parejas sexuales, la edad del primer embarazo, la gestación múltiple, la multiparidad, el uso de hormonales orales y el uso de hormonales de depósito son factores que se asociaron a la presentación de los casos.

Así mismo la manifestación de sintomatología en las mujeres es un factor a considerar, ya que si bien no está catalogado dentro del espectro de factores de riesgo que establece la NOM para el desarrollo de Ca Cu o lesiones premalignas de alto grado, se encontró presente con asociación significativa en el presente estudio y dada la frecuencia con que se presenta la sintomatología será un punto de referencia a considerar en la

semiología médica. De la misma manera durante la exploración física, ya sea mediante especuloscopia o colposcopia la presencia de ectopia cervical, deberá considerarse un factor de riesgo que oriente hacia la posible presencia de LEIAG o Ca Cu.

Dentro de las ventajas de este trabajo vale la pena mencionar que se desarrolló dentro del marco del programa de prevención y control de cáncer cérvico uterino, de tal manera que la población estudiada puede ser representativa de las mujeres de Pachuca.

Las limitaciones están representadas por la recolección de datos mediante la historia clínica colposcópica que pudo dar lugar a sesgos de información y de memoria, pues la tarea la llevó a cabo personal de salud diferente (médico y enfermera), así como la captura de la misma (personal técnico en computación, enfermeras y médicos).

X. RECOMENDACIONES

El Ca Cu sigue constituyendo un grave problema de salud pública además de que siendo un reflejo de enorme inequidad social, que cuenta con tres características particulares:

- El acceso desigual de los servicios preventivos de salud ya sea primaria o secundaria particularmente en mujeres pobres.
- La mala calidad y escasa infraestructura para la detección oportuna de cáncer (DOC) especialmente en áreas rurales o áreas urbano marginada
- Y en el contexto de inequidad de género es una enfermedad propia de las mujeres per se, sin embargo, en algunas áreas por patrones culturales como ámbitos rurales o urbano marginados y de escaso nivel socioeconómico se privilegia la salud de los varones, dejando en un último plano el acceso a servicios de prevención a mujeres en riesgo.

El Ca Cu es una enfermedad totalmente prevenible y curable a bajo costo que puede contribuir al desarrollo social de los países al disminuir las muertes por Ca Cu y mejorar la calidad de vida de las mujeres, esto cuando se cuenta con un adecuado programa de tamizaje y control que facilite la detección de lesiones precursoras en mujeres asintomáticas, a través del acceso a diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado.

Un punto crucial para poder disponer de programas eficaces y eficientes de DOC es implementar sistemas de calidad de calidad de cada uno de los componentes del programa. Según A. Donabedian: “La calidad de la atención consiste en la aplicación de la ciencia y tecnología médicas en una forma que maximice sus beneficios para la salud sin aumentar en forma proporcional sus riesgos, al menor costo posible”.

En el marco del programa de detección oportuna de cáncer, actualmente se dispone aunque con restricciones de prevención primaria a través de la vacuna para prevenir la infección por VPH en ciertos grupos prioritarios. Pero el mayor peso del programa recae en

la prevención secundaria por lo que el tamizaje con citología cervical continúa siendo el principal método presuntivo de diagnóstico de lesiones premalignas y Ca Cu en nuestro medio.

Los resultados del presente estudio muestran que a nivel local los factores de riesgo asociados a la presentación de LEIAG y Ca Cu son: mujeres con tres o más parejas sexuales, el uso de hormonales orales y de depósito, contar con tres o más embarazos, multiparidad vaginal y la presencia de ectopia cervical. El uso del preservativo se encontró como un factor protector. De acuerdo a estos resultados se recomienda la implementación de las siguientes líneas de acción:

- Establecer un programa de capacitación teórico – práctico para el personal de primer contacto con enfoque epidemiológico de riesgo que incluya historia natural de la enfermedad, fisiopatogenia de la infección por VPH, descripción de la etiopatogenia de los factores de riesgo, tamizaje y manejo de LEIBG en el primer nivel de atención, así como tamizaje durante el embarazo.
- Promover una campaña masiva de detección con identificación y priorización de mujeres que tengan estos factores de riesgo para que sean candidatas a toma de citología cervical y si son mujeres mayores a 35 años simultáneamente ser tamizadas con captura híbrida para detección de VPH de alto riesgo.
- Capacitar al personal operativo para que durante el proceso de toma de muestra para citología cervical haga énfasis en el interrogatorio de factores de riesgo y no solo limitarse a los factores solicitados en el formato de citología cervical. Por lo tanto será apremiante la investigación de los factores de riesgo descritos, hacer correlación clínico epidemiológica con la semiología y la exploración clínica en las pacientes con la finalidad de identificar a aquellas mujeres que tienen mayor probabilidad de desarrollar LEIAG o Ca Cu.

- Seguimiento en la entrega de resultado citológico en aquellas mujeres que presentan ectopia cervical durante la especuloscopia.
- Vincular los programas de planificación familiar y detección oportuna de Ca Cu para que las usuarias de hormonales orales y de depósito sean objeto de tamizaje anual con citología cervical.
- Incluir en el programa de control prenatal pláticas de fomento educativo que den a conocer a las embarazadas en control el riesgo de Ca Cu en aquellas que son multigestas y multíparas.
- Así mismo es importante la incorporación del área de promoción de la salud para desarrollar programas educativos que fomenten el uso del preservativo en la población adolescente para evitar la posibilidad de adquirir el VPH. Y en las mujeres que ya han sido diagnosticadas con algún tipo de lesión precursora o Ca Cu para evitar reinfecciones por algunos otros tipos virales.
- Establecer un sistema funcional para mejorar el control del sistema de referencia y contrarreferencia de pacientes entre las unidades de primer nivel y las clínicas de colposcopia a fin de evitar su pérdida y asegurar el acceso al tratamiento correspondiente.

La calidad de la atención en salud es un concepto multidimensional. En 2006, la OMS refirió que la calidad tiene que conceptualizarse como un sistema, como un todo y reflejar la preocupación por los resultados obtenidos tanto para los usuarios de los servicios, sus proveedores y todos aquellos que intervengan en esta atención.

Para contar con una visión integral de la calidad de la atención en nuestro medio, se deben considerar barreras socioculturales existentes.

En algunas comunidades o áreas marginadas existen ciertas creencias sobre el origen del cáncer, lo cual lleva a los enfermos y sus familias a buscar otros medios diagnósticos y tipo de curas. Por ello es necesario diseñar programas de educación en salud, que tomen en cuenta el contexto sociocultural al que van dirigidos, para ofrecer información clara y ayudar a vencer los temores asociados a la enfermedad, no solo a la

población sino desde los médicos de primer contacto y el resto de personal vinculado a la atención.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud, Subsecretaria de Prevención y promoción de la salud. Programa de Acción Específico 2007-2012 Cáncer cérvico uterino. 2008.
2. Kuri-Morales P, Vargas-Cortés M, Méndez-Vargas R, González-Figueroa E. Manual para la Vigilancia Epidemiológica del Cáncer cérvico uterino. p. 5-9.
3. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsague X, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(3):163-75. Epub 2001/03/17.
4. Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *American journal of clinical pathology*. 2011;135(3):468-75. Epub 2011/02/26.
5. De Sanjosé S, Bosch FX, Muñoz N, Shah K. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *Sci Publ*. 1997;138:309-17.
6. Bayo S, Bosch FX, de Sanjose S, Munoz N, Combita AL, Coursaget P, et al. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali. *International journal of epidemiology*. 2002;31(1):202-9. Epub 2002/03/27.
7. Detailed Guide: Cervical Cancer. [database on the Internet]. 2012 [cited <http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/index>].
8. Castellsague X, Remy V, Puig-Tintore LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *Journal of lower genital tract disease*. 2009;13(1):38-45. Epub 2008/12/23.
9. WHO. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. 2006.

10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(4):244-65. Epub 2002/03/29.
11. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus research*. 2002;89(2):183-90. Epub 2002/11/26.
12. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, Franco EL, Lowy DR, Schiffman M, et al. Re: Cervical carcinoma and human papillomavirus: on the road to preventing a major human cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(17):1349-50. Epub 2001/09/06.
13. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 1997;51(6-7):268-75. Epub 1997/01/01.
14. Franco E, Franco E, A. F. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001;164:7.
15. Hellberg D, cols. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology: Frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecologic oncology*. 1994;53:148-51.
16. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1993;12(2):186-92. Epub 1993/04/01.
17. Nasiell K, cols. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstetrics and gynecology*. 1986;67:665-9.
18. Roble S, Whele F, Perruga A. Tendencia de la mortalidad por cáncer del cuello del útero en las Américas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau*. 1996;121(6):478-89.

19. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1336-43. Epub 2003/09/04.
20. Pérez Tamayo R. *Principios de Patología*. 3a. edición ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1990.
21. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Barcelona, España 2001.
22. Di Paola G. *Colposcopia y Patología del tracto genital inferior*. 2a. edición ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial médica Panamericana; 2001.
23. Lacruz P. Nomenclatura de las lesiones cervicales: de Papanicolaou a Bethesda, 2001. *Rev Esp Patol*. 2003;36(1):5-10.
24. Smith AE, Sherman ME, Scott DR, Tabbara SO, Dworkin L, Olson J, et al. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. *Cancer*. 2000;90(4):201-6. Epub 2000/08/31.
25. Gravitt PE, Burk RD, Lorincz A, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, et al. A comparison between real-time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(6):477-84. Epub 2003/06/20.
26. Schlecht NF, Platt RW, Negassa A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, et al. Modeling the time dependence of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. *American journal of epidemiology*. 2003;158(9):878-86. Epub 2003/10/31.

27. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K1-16. Epub 2008/10/14.
28. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus del papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2002;67(4):318-23.
29. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55-70. Epub 2012/12/05.
30. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Shah KV. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutation research*. 1994;305(2):293-301. Epub 1994/03/01.
31. Wright TC, Jr., Richart RM. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecologic oncology*. 1990;37(2):151-64. Epub 1990/05/01.
32. Kao WH, Beaudenon SL, Talis AL, Huibregtse JM, Howley PM. Human papillomavirus type 16 E6 induces self-ubiquitination of the E6AP ubiquitin-protein ligase. *Journal of virology*. 2000;74(14):6408-17. Epub 2000/06/23.
33. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus research*. 2002;89(2):213-28. Epub 2002/11/26.
34. Powell ML, Smith JA, Sowa ME, Harper JW, Iftner T, Stubenrauch F, et al. NCoR1 mediates papillomavirus E8;E2C transcriptional repression. *Journal of virology*. 2010;84(9):4451-60. Epub 2010/02/26.
35. Nishimura A, Ono T, Ishimoto A, Dowhanick JJ, Frizzell MA, Howley PM, et al. Mechanisms of human papillomavirus E2-mediated repression of viral oncogene expression and cervical cancer cell growth inhibition. *Journal of virology*. 2000;74(8):3752-60. Epub 2000/03/23.

36. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, Guerrerro E, Ghaffari AM, Kaldor J, et al. Importance of human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1994;3(5):375-9. Epub 1994/07/01.
37. de Sanjose S, Munoz N, Bosch FX, Reimann K, Pedersen NS, Orfila J, et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1994;56(3):358-63. Epub 1994/02/01.
38. Fradet-Turcotte A, Brault K, Titolo S, Howley PM, Archambault J. Characterization of papillomavirus E1 helicase mutants defective for interaction with the SUMO-conjugating enzyme Ubc9. *Virology*. 2009;395(2):190-201. Epub 2009/10/20.
39. Howley PM. Warts, cancer and ubiquitylation: lessons from the papillomaviruses. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2006;117:113-26; discussion 26-7. Epub 2008/06/06.
40. Anaya-Saavedra G, Flores-Moreno B, Garcia-Carranca A, Irigoyen-Camacho E, Guido-Jimenez M, Ramirez-Amador V. HPV oral lesions in HIV-infected patients: the impact of long-term HAART. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2013;42(6):443-9. Epub 2013/01/03.
41. Gonzalez-Ramirez I, Irigoyen-Camacho ME, Ramirez-Amador V, Lizano-Soberon M, Carrillo-Garcia A, Garcia-Carranca A, et al. Association between age and high-risk human papilloma virus in Mexican oral cancer patients. *Oral diseases*. 2013;19(8):796-804. Epub 2013/02/06.
42. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(23):1772-83. Epub 2003/12/05.

43. Hernandez-Hernandez DM, Ornelas-Bernal L, Guido-Jimenez M, Apresa-Garcia T, Alvarado-Cabrero I, Salcedo-Vargas M, et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women. *Gynecologic oncology*. 2003;90(2):310-7. Epub 2003/08/02.
44. Lizano M, Berumen J, Garcia-Carranca A. HPV-related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants. *Archives of medical research*. 2009;40(6):428-34. Epub 2009/10/27.
45. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27. Epub 2003/02/07.
46. Lungu O, Sun XW, Felix J, Richart RM, Silverstein S, Wright TC, Jr. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1992;267(18):2493-6. Epub 1992/05/23.
47. Aguilar LV, Lazcano-Ponce E, Vaccarella S, Cruz A, Hernandez P, Smith JS, et al. Human papillomavirus in men: comparison of different genital sites. *Sexually transmitted infections*. 2006;82(1):31-3. Epub 2006/02/08.
48. del Refugio Gonzalez-Losa M, Laviada Mier y Teran MA, Puerto-Solis M, Garcia-Carranca A. Molecular variants of HPV type 16 E6 among Mexican women with LSIL and invasive cancer. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2004;29(2):95-8. Epub 2004/01/30.
49. Chen Z, Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Anastos K, Segondy M, et al. Evolution and taxonomic classification of human papillomavirus 16 (HPV16)-related variant genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67. *PloS one*. 2011;6(5):e20183. Epub 2011/06/16.
50. Lu B, Viscidi RP, Wu Y, Nyitray AG, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Seroprevalence of human papillomavirus (HPV) type 6 and 16 vary by anatomic site of HPV infection in men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of*

the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2012;21(9):1542-6. Epub 2012/07/05.

51. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, Bosch FX, Kornegay JR, Bontis JN, et al. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(2):145-7. Epub 2004/04/22.

52. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *The Journal of infectious diseases.* 2010;202(12):1789-99. Epub 2010/11/12.

53. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Herrero R, Meijer CJ, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *British journal of cancer.* 2009;100(7):1191-7. Epub 2009/03/12.

54. Roset Bahmanyar E, Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Chow SN, Apter D, et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecologic oncology.* 2012;127(3):440-50. Epub 2012/09/04.

55. Nyitray AG, Smith D, Villa L, Lazcano-Ponce E, Abrahamsen M, Papenfuss M, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study. *The Journal of infectious diseases.* 2010;201(10):1498-508. Epub 2010/04/07.

56. Albero G, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Fulp W, Papenfuss MR, Nyitray AG, et al. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study. *BMC infectious diseases.* 2013;13:18. Epub 2013/01/19.

57. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1998, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Modificación. *Diario Oficial de la Federación* 2008.

58. Tirado-Gomez LL, Mohar-Betancourt A, Lopez-Cervantes M, Garcia-Carranca A, Franco-Marina F, Borges G. [Risk factors in invasive cervical cancer among Mexican women]. *Salud publica de Mexico*. 2005;47(5):342-50. Epub 2005/12/06. Factores de riesgo de cancer cervicouterino invasor en mujeres Mexicanas.
59. Lizano M, De la Cruz-Hernandez E, Carrillo-Garcia A, Garcia-Carranca A, Ponce de Leon-Rosales S, Duenas-Gonzalez A, et al. Distribution of HPV16 and 18 intratypic variants in normal cytology, intraepithelial lesions, and cervical cancer in a Mexican population. *Gynecologic oncology*. 2006;102(2):230-5. Epub 2006/01/24.
60. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus research*. 2002;89(2):191-9. Epub 2002/11/26.
61. Syrjanen K, Shabalova I, Naud P, Derchain S, Sarian L, Kozachenko V, et al. Co-factors of high-risk human papillomavirus infections display unique profiles in incident CIN1, CIN2 and CIN3. *International journal of STD & AIDS*. 2011;22(5):263-72. Epub 2011/05/17.
62. Syrjanen K, Shabalova I, Sarian L, Naud P, Longatto-Filho A, Derchain S, et al. Covariates of high-risk human papillomavirus (HPV) infections are distinct for incident CIN1, CIN2 and CIN3 as disclosed by competing-risks regression models. *European journal of gynaecological oncology*. 2012;33(1):5-14. Epub 2012/03/24.
63. Torres Lobatón A. *Cáncer Ginecológico, diagnóstico y tratamiento*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2004.
64. Higuera I, Gamez G, Avila M, Kuri M. *Panorama del Cáncer cervico uterino: Manual para la Operación del Sistema de Información*. México, DF.: Secretaria de Salud; 2000. p. 13-5.
65. Syrjanen K, Kulmala SM, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *European journal of gynaecological oncology*. 2008;29(2):114-22. Epub 2008/05/08.

66. Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer research*. 2010;70(21):8569-77. Epub 2010/10/28.
67. Blackman E, Thurman N, Halliday D, Butler R, Francis D, Joseph M, et al. Multicenter study of human papillomavirus and the human papillomavirus vaccine: knowledge and attitudes among people of African descent. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2013;2013:428582. Epub 2013/08/21.
68. Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *European journal of epidemiology*. 2007;22(10):723-35. Epub 2007/09/11.
69. Simen-Kapeu A, Kataja V, Yliskoski M, Syrjanen K, Dillner J, Koskela P, et al. Smoking impairs human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 capsids antibody response following natural HPV infection. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2008;40(9):745-51. Epub 2008/12/17.
70. Simen-Kapeu A, La Ruche G, Kataja V, Yliskoski M, Bergeron C, Horo A, et al. Tobacco smoking and chewing as risk factors for multiple human papillomavirus infections and cervical squamous intraepithelial lesions in two countries (Cote d'Ivoire and Finland) with different tobacco exposure. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(2):163-70. Epub 2008/09/25.
71. Guarisi R, Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Derchain SF, Roteli-Martins C, et al. Smoking worsens the prognosis of mild abnormalities in cervical cytology. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2009;88(5):514-20. Epub 2009/03/25.
72. Bosch FX, de Sanjose S, Munoz N. Cigarette smoking and cervical cancer. *International journal of epidemiology*. 1994;23(5):1100-1. Epub 1994/10/01.

73. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. 2003;14(9):805-14. Epub 2003/12/20.
74. Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Guarisi R, Derchain SF, Roteli-Martins C, et al. Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers: experience from the Latin American screening study. *Sexually transmitted diseases*. 2009;36(4):241-8. Epub 2009/03/07.
75. Rumbles AU, Nicholson SC, Court SJ. A review of smoking cessation services in women attending colposcopy clinics in Scotland. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;32(2):177-9. Epub 2012/02/03.
76. Nebot M, Manzanares S, Lopez MJ, Ariza C, Galan I, Moncada A, et al. [Estimation of environmental tobacco smoke exposure: review of questionnaires used in Spain]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2011;25(4):322-8. Epub 2011/06/18. Estimacion de la exposicion al humo ambiental de tabaco: revision de cuestionarios utilizados en Espana.
77. Ariza C, Garcia-Continente X, Villalbi JR, Sanchez-Martinez F, Perez A, Nebot M. [Tobacco use by adolescents in Barcelona (Spain) and trends in the last 20 years]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2014;28(1):25-33. Epub 2013/12/18. Consumo de tabaco de los adolescentes en Barcelona y tendencias a lo largo de 20 anos.
78. Nebot M, Lopez MJ, Ariza C, Perez-Rios M, Fu M, Schiaffino A, et al. Impact of the Spanish smoking law on exposure to secondhand smoke in offices and hospitality venues: before-and-after study. *Environmental health perspectives*. 2009;117(3):344-7. Epub 2009/04/02.
79. Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ, Ferreira S, Baggio ML, Galan L, et al. Dietary intake and risk of persistent human papillomavirus (HPV) infection: the Ludwig-McGill

HPV Natural History Study. *The Journal of infectious diseases*. 2003;188(10):1508-16. Epub 2003/11/19.

80. Sedjo RL, Fowler BM, Schneider A, Henning SM, Hatch K, Giuliano AR. Folate, vitamin B12, and homocysteine status. findings of no relation between human papillomavirus persistence and cervical dysplasia. *Nutrition*. 2003;19(6):497-502. Epub 2003/06/05.

81. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2005;117(4):629-37. Epub 2005/05/25.

82. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(4):462-9. Epub 2002/08/27.

83. Sedjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S, et al. Vitamin A, carotenoids, and risk of persistent oncogenic human papillomavirus infection. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(9):876-84. Epub 2002/09/12.

84. Sedjo RL, Inserra P, Abrahamsen M, Harris RB, Roe DJ, Baldwin S, et al. Human papillomavirus persistence and nutrients involved in the methylation pathway among a cohort of young women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(4):353-9. Epub 2002/04/03.

85. Tomita LY, Longatto Filho A, Costa MC, Andreoli MA, Villa LL, Franco EL, et al. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;126(3):703-14. Epub 2009/07/31.

86. Siegel EM, Salemi JL, Craft NE, Villa LL, Ferenczy AS, Franco EL, et al. No association between endogenous retinoic acid and human papillomavirus clearance or incident cervical lesions in Brazilian women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(8):1007-14. Epub 2010/07/08.
87. Meyskens FL, Jr., Surwit E, Moon TE, Childers JM, Davis JR, Dorr RT, et al. Enhancement of regression of cervical intraepithelial neoplasia II (moderate dysplasia) with topically applied all-trans-retinoic acid: a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(7):539-43. Epub 1994/04/06.
88. Helm CW, Lorenz DJ, Meyer NJ, Rising WR, Wulff JL. Retinoids for preventing the progression of cervical intra-epithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003296. Epub 2007/10/19.
89. Piyathilake CJ, Badiga S, Paul P, Vijayaraghavan K, Vedantham H, Sudula M, et al. Indian women with higher serum concentrations of folate and vitamin B12 are significantly less likely to be infected with carcinogenic or high-risk (HR) types of human papillomaviruses (HPVs). *International journal of women's health*. 2010;2:7-12. Epub 2010/11/13.
90. Dempsey AF, Singer DD, Clark SJ, Davis MM. Adolescent preventive health care: what do parents want? *The Journal of pediatrics*. 2009;155(5):689-94 e1. Epub 2009/08/01.
91. Patel DA, Grunzweig KA, Zochowski MK, Dempsey AF, Carlos RC, Dalton VK. Human papillomavirus vaccine stages of change among male and female university students: ready or not? *Journal of American college health : J of ACH*. 2013;61(6):336-46. Epub 2013/08/13.
92. Carlos RC, Dempsey AF, Patel DA, Dalton VK. Cervical cancer prevention through human papillomavirus vaccination: using the "teachable moment" for educational interventions. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(4):834-8. Epub 2010/03/24.

93. Dempsey AF, Gebremariam A, Koutsky LA, Manhart L. Using risk factors to predict human papillomavirus infection: implications for targeted vaccination strategies in young adult women. *Vaccine*. 2008;26(8):1111-7. Epub 2008/02/05.
94. Small SL, Sampelle CM, Martyn KK, Dempsey AF. Using risk to target HPV vaccines in high-risk, low-resource organizations. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(5):1146-52. Epub 2013/01/18.
95. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(12):1508-17. Epub 2001/12/12.
96. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(24):3106-14. Epub 2002/01/05.
97. Sadigh G, Dempsey AF, Ruffin Mt, Resnicow K, Carlos RC. National patterns in human papillomavirus vaccination: an analysis of the National Survey of Family Growth. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(2):234-42. Epub 2012/03/15.
98. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2011;48(6):540-52. Epub 2011/05/18.
99. Monsonogo J, Zerat L, Syrjanen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2012;30(35):5215-21. Epub 2012/06/21.

100. Ragin CC, Watt A, Markovic N, Bunker CH, Edwards RP, Eckstein S, et al. Comparisons of high-risk cervical HPV infections in Caribbean and US populations. *Infectious agents and cancer*. 2009;4 Suppl 1:S9. Epub 2009/02/12.
101. Watt A, Garwood D, Jackson M, Younger N, Ragin C, Smikle M, et al. High-risk and multiple human papillomavirus (HPV) infections in cancer-free Jamaican women. *Infectious agents and cancer*. 2009;4 Suppl 1:S11. Epub 2009/02/12.
102. Calleja-Macias IE, Kalantari M, Huh J, Ortiz-Lopez R, Rojas-Martinez A, Gonzalez-Guerrero JF, et al. Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31, and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African, and Native American variants. *Virology*. 2004;319(2):315-23. Epub 2004/02/26.
103. Haverkos HW. Multifactorial etiology of cervical cancer: a hypothesis. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2005;7(4):57. Epub 2006/04/15.
104. Munoz N, Kato I, Bosch FX, De Sanjose S, Sundquist VA, Izarzugaza I, et al. Cervical cancer and herpes simplex virus type 2: case-control studies in Spain and Colombia, with special reference to immunoglobulin-G sub-classes. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1995;60(4):438-42. Epub 1995/02/08.
105. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex 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. Epub 2002/11/07.
106. Ory H, Conger B, Richart R, Barron B. Relation of type 2 Herpesvirus antibodies to cervical neoplasia. Barbados, West Indies, 1971. *Obstetrics and gynecology*. 1974;43(6):901-4. Epub 1974/06/01.
107. Tran-Thanh D, Provencher D, Koushik A, Duarte-Franco E, Kessous A, Drouin P, et al. Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):129-34. Epub 2003/01/28.

108. Gravitt PE, Castle PE. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(13):1703-4; author reply 5-6. Epub 2001/04/13.
109. Winkler B, Reumann W, Mitao M, Gallo L, Richart RM, Crum CP. Chlamydial endometritis. A histological and immunohistochemical analysis. *The American journal of surgical pathology*. 1984;8(10):771-8. Epub 1984/10/01.
110. Mitao M, Reumann W, Winkler B, Richart RM, Fujiwara A, Crum CP. Chlamydial cervicitis and cervical intraepithelial neoplasia: an immunohistochemical analysis. *Gynecologic oncology*. 1984;19(1):90-7. Epub 1984/09/01.
111. Nowak RG, Gravitt PE, Morrison CS, Gange SJ, Kwok C, Oliver AE, et al. Increases in human papillomavirus detection during early HIV infection among women in Zimbabwe. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(8):1182-91. Epub 2011/04/01.
112. Dames DN, Blackman E, Butler R, Taioli E, Eckstein S, Devarajan K, et al. High-Risk Cervical Human Papillomavirus Infections among Human Immunodeficiency Virus-Positive Women in the Bahamas. *PloS one*. 2014;9(1):e85429. Epub 2014/01/28.
113. Lazcano-Ponce EC, Hernandez-Avila M, Lopez-Carrillo L, Alonso de Ruiz P, Torres-Lobaton A, Gonzalez-Lira G, et al. [Reproductive risk factors and sexual history associated with cervical cancer in Mexico]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 1995;47(5):377-85. Epub 1995/09/01. Factores de riesgo reproductivo e historia de vida sexual asociados a cancer cervical en Mexico.
114. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1093-101. Epub 2002/04/12.
115. Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections. *Anticancer research*. 2006;26(6C):4729-40. Epub 2007/01/12.

116. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92. Epub 2002/04/12.
117. Secretaria de Salud. Prevención y detección oportuna del cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención. México 2008.
118. Syrjanen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *European journal of gynaecological oncology*. 2008;29(3):205-21. Epub 2008/07/03.
119. Velema JP, Ferrera A, Figueroa M, Bulnes R, Toro LA, de Barahona O, et al. Burning wood in the kitchen increases the risk of cervical neoplasia in HPV-infected women in Honduras. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;97(4):536-41. Epub 2002/01/22.
120. Ferrera A, Velema JP, Figueroa M, Bulnes R, Toro LA, Claros JM, et al. Co-factors related to the causal relationship between human papillomavirus and invasive cervical cancer in Honduras. *International journal of epidemiology*. 2000;29(5):817-25. Epub 2000/10/18.
121. Albero G, Castellsague X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*. 2012;39(2):104-13. Epub 2012/01/18.
122. Bosch FX, Albero G, Castellsague X. Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 2009;35(1):5-7. Epub 2009/01/08.
123. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical

cancer in Spain. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(15):1060-7. Epub 1996/08/07.

124. Castellsague X, Albero G, Cleries R, Bosch FX. HPV and circumcision: a biased, inaccurate and misleading meta-analysis. *The Journal of infection*. 2007;55(1):91-3; author reply 3-6. Epub 2007/04/17.

125. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. The male role in cervical cancer. *Salud publica de Mexico*. 2003;45 Suppl 3:S345-53. Epub 2004/01/30.

126. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *The New England journal of medicine*. 2002;346(15):1105-12. Epub 2002/04/12.

127. Davis MA, Gray RH, Grabowski MK, Serwadda D, Kigozi G, Gravitt PE, et al. Male circumcision decreases high-risk human papillomavirus viral load in female partners: a randomized trial in Rakai, Uganda. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;133(5):1247-52. Epub 2013/02/13.

128. Tapia-Conyer R, Sarti E, Kuri-Morales P, Ruiz-Matus C, Velázquez O. *El Manual de Salud Pública [Book]México* 2006.

129. Barron BA, Cahill MC, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical neoplastic disease: the duration of carcinoma in situ. *Gynecologic oncology*. 1978;6(2):196-205. Epub 1978/04/01.

130. Barron BA, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. *Journal of the National Cancer Institute*. 1968;41(6):1343-53. Epub 1968/12/01.

131. Barron BA, Richart RM. Statistical model of the natural history of cervical carcinoma. II. Estimates of the transition time from dysplasia to carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute*. 1970;45(5):1025-30. Epub 1970/11/01.

132. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1969;105(3):386-93. Epub 1969/10/01.
133. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(1):131-3. Epub 1990/01/01.
134. Shingleton HM, Richart RM, Wiener J, Spiro D. Human cervical intraepithelial neoplasia: fine structure of dysplasia and carcinoma in situ. *Cancer research*. 1968;28(4):695-706. Epub 1968/04/01.
135. Gravitt PE. Evidence and impact of human papillomavirus latency. *The open virology journal*. 2012;6:198-203. Epub 2013/01/24.
136. Safaeian M, Kiddugavu M, Gravitt PE, Gange SJ, Ssekasanvu J, Murokora D, et al. Determinants of incidence and clearance of high-risk human papillomavirus infections in rural Rakai, Uganda. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(6):1300-7. Epub 2008/06/19.
137. de Sanjose S, Bosch FX, Tafur LA, Nascimento CM, Izarzugaza I, Izquierdo A, et al. Clearance of HPV infection in middle aged men and women after 9 years' follow up. *Sexually transmitted infections*. 2003;79(4):348. Epub 2003/08/07.
138. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *American journal of epidemiology*. 2003;158(5):486-94. Epub 2003/08/26.
139. Higuera I, Gámez G, Avila M, Kuri M. Panorama del Cáncer cervicouterino: Manual para la Operación del Sistema de Información. Secretaria de Salud. 2000:13-5.
140. Farfán Muñoz L, Barrón Treviño E, Jiménez Domínguez M, Vázquez Morán E, Ayala Atrián S. Factores socioculturales en mujeres que no acuden a detección oportuna de cáncer cérvico-uterino. *Rev Enferm IMSS*. 2004;12(3)::123-30.

141. López-Castillo C, Calderón M, González M. Conocimientos, actitudes y prácticas frente al cáncer de cuello uterino de las mujeres entre 14 y 49 años de un barrio de la comuna 10 de la ciudad de Armenia, Colombia. *Revista Médica de Risaralda*. 2013;19(1):(artículo en prensa).
142. Vega Chávez J, Gutiérrez Enríquez S, Terán Figueroa Y. Uso del Papanicolaou en mujeres que acuden a la detección oportuna de cáncer cérvicouterino: un acercamiento a la satisfacción en el servicio. *Invest Educ Enferm*. 2009;27(2):201-8.
143. Morán García R, Fonseca Hernández C, Quintero Soto M. Análisis y resultados del Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cérvico uterino en mujeres de Chimalhuacán, Estado de México. *Revista Digital Universitaria*. agosto, 2011;12(8):1067-6079
144. Aguirre Hernández R, Medina Carrillo L, Montoya Fuentes H, Sandoval López J, Padilla Rosas M, García Silva V, et al. Factores relacionados con el cáncer cervicouterino en el estado de Nayarit, México. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 2007;75: (6):311-6.
145. Tamayo A. Asociación y predicción del riesgo de lesión intraepitelial escamosa y cáncer cervico uterino en función de los factores: infección por virus del papiloma humano, ginecoobstétricos, comportamiento sexual, sociodemigráficos y antecedentes genéticos en mujeres mayores de 15 años. Estado de Colima, México. Tesis doctoral Universidad de Colima. 2002.
146. de Sanjose S, Cortes X, Mendez C, Puig-Tintore L, Torne A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008;140(2):234-40. Epub 2008/05/24.
147. Biswas LN, Manna B, Maiti PK, Sengupta S. Sexual risk factors for cervical cancer among rural Indian women: a case-control study. *International journal of epidemiology*. 1997;26(3):491-5. Epub 1997/06/01.

148. Eluf-Neto J, Booth M, Munoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *British journal of cancer*. 1994;69(1):114-9. Epub 1994/01/01.
149. Peters RK, Thomas D, Hagan DG, Mack TM, Henderson BE. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non-Latinas in Los Angeles County. *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;77(5):1063-77. Epub 1986/11/01.
150. Castaneda-Iniguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. [Risk factors for cervico-uterine cancer in women in Zacatecas]. *Salud publica de Mexico*. 1998;40(4):330-8. Epub 1998/10/17. Factores de riesgo para cancer cervicouterino en mujeres de Zacatecas.
151. Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2004;16(1):27-9. Epub 2004/05/07.
152. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli I. Intervenciones para la prevención del cáncer cervical mediante modificaciones de la co ducta y estilos de vida sexuales. *Bibl Cochrane Plus*. 2008.
153. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. In: screening Cc, editor. 2009.
154. Aranda Flores C. Prevención primaria del cáncer cérvico uterino. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2009;8(1).
155. Gayón V E, Hernández O H, Sam S S, Lombardo A E. Efectividad del preservativo para prevenir el contagio de infecciones de transmisión sexual. *Ginecologia y obstetricia de Mexico*. 2008;76(2):88-96.
156. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890–907.

XII. ANEXOS

SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO						
JURISDICCION SANITARIA No. 1 PACHUCA						
UNIDAD DE CITO-COLPOSCOPIA						
HISTORIA CLINICA						
		No. expediente	_____			
		Fecha	_____			
Unidad médica que refiere _____		No. registro	_____			
I.- DATOS DE LA PERSONA EXAMINADA						
Apellido Paterno _____		Apellido Materno _____		Nombre (s) _____		
		Edad _____		Edo. Civil _____		
		Fecha de Nacimiento		_____		
Lugar de origen _____		DD	MM	AA		
		Ocupación _____		Escolaridad _____		
Domicilio _____						
Calle y Numero _____		Colonia _____		Entidad _____		
				Teléfono _____		
Nombre, edad y ocupación del cónyuge: _____						
II.- ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:						
Quirúrgicos	<input type="checkbox"/>	_____				
Alergicos	<input type="checkbox"/>	_____				
Transfusionales	<input type="checkbox"/>	_____				
Traumaticos	<input type="checkbox"/>	_____				
Hospitalizaciones	<input type="checkbox"/>	_____				
Otras	<input type="checkbox"/>	_____				
III.- ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS						
Tabaquismo	<input type="checkbox"/>	No. de cigarros al día _____	Tiempo de consumo en años _____			
Alcoholismo	<input type="checkbox"/>	Ocasional social _____				
Alimentación	<input type="checkbox"/>	Días que consume verduras a la semana _____				
Otras toxicomanias	<input type="checkbox"/>	_____				
IV.- ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES						
Metabólicas	<input type="checkbox"/>	_____		Inmunológicas	<input type="checkbox"/>	_____
Hipertensión	<input type="checkbox"/>	_____		Infecciosas	<input type="checkbox"/>	_____
Cardiopatías	<input type="checkbox"/>	_____		Neumopatías	<input type="checkbox"/>	_____
Hematológicas	<input type="checkbox"/>	_____		Cáncer	<input type="checkbox"/>	_____

V.- ANTECEDENTES GINECO- OBSTETRICOS

Menarca años Ciclos: Regular/ Irregular Ritmo X

Fecha de última menstruación Inicio Vida Sexual años No. conyuges
DD MM AA

Gesta Para Cesareas Abortos Fecha de último parto
DD MM AA

Edad primer embarazo años Lactancia No. hijos tiempo de lactancia

Amenorrea Total PAP Fecha último PAP
DD MM AA

Resultado último PAP Institución

VI.- MÉTODOS DE PLANIFICACION FAMILIAR

Tipo	Tiempo de Uso	Otro
H. Oral	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H. Inyectable	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DIU	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Parches	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ritmo	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Definitivo	<input type="text"/>	<input type="text"/>

VII.- PADECIMIENTO ACTUAL

Leucorrea: Amarillo Blanco Verde Tiempo de evolución

Prurito Fetidez Otro Tx. previo

Dispareunia Si No Tiempo de evolución

Sangrado Genital Anormal Si No Tiempo de evolución

Sangrado Postcoito Si No Tiempo de evolución

Otro Si No Especifica

VIII.- TRATAMIENTOS PREVIOS

Tipo	Fecha de Realización	Lugar
Medicamentos	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Crioterapia	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Electrofulguración	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Electrocirugía	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Láser	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Otros	<input type="text"/>	<input type="text"/>

IX.- EXPLORACION FISICA

Signos Vitales T/A _____ mmHg F.C. _____ x', Temp _____ °C F.R. _____ x'

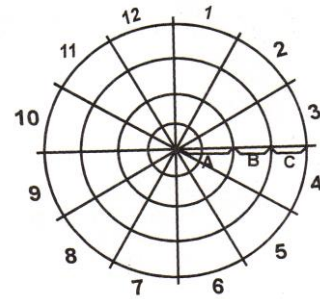
X.- COLPOSCOPIA

Satisfactoria Si No

Margen Color Vasos Edo yodado

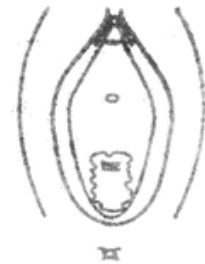
Indice de REID 0-2 3-5 6-8

Nivel de CAMPION I II III IV V VI



IMPRESIÓN COLPOSCOPICA

Descripción _____



XI.- CITOLOGIA

Fecha de toma No. Citológico _____ Muestra: Adecuada / Inadecuada
DD MM AA

Resultado Citológico _____

XII.- BIOPSIA

Fecha de toma No. Registro Resultado _____
DD MM AA

XIII.- TRATAMIENTO

XIII. GLOSARIO

ASCUS. Siglas del Sistema Bethesda para documentar células escamosas atípicas de significado no determinado. Esta categoría incorpora los frotis que no pueden clasificarse como cambios preneoplásicos definitivos ni tampoco considerarse dentro de los límites normales con cambios celulares benignos.

Adenocarcinoma cervical. Neoplasia derivada del epitelio columnar, mucho menos frecuente que el carcinoma celular escamoso.

AGUS. Siglas de células glandulares atípicas de significado indeterminado.

Carcinoma *in situ*. Sustitución del epitelio normal por células de aspecto maligno, sin pruebas de auténtica invasión en el estroma subyacente.

Cápside. Cubierta proteica regular que contiene el genoma viral.

Chlamydia trachomatis. Pequeño microparásito gramnegativo intracelular de tipo bacteria, que, en función de los diferentes inmunotipos, puede ser responsable de tracoma ocular, linfogranuloma venéreo, infección genitourinaria y enfermedad pélvica inflamatoria.

Coilocitosis. Células caracterizadas por la vacuolización del citoplasma en la capa epitelial superior, con gran halo perinuclear y picnosis de los núcleos. Es patognomónica de infección por VPH.

Colposcopia satisfactoria. El término implica que toda la unión escamocolumnar ha podido observarse para su evaluación.

Condiloma acuminado. Manifestación clínica de la infección por VPH.

Condilomatosis clínica. Infección por VPH apreciable a simple vista y dotada de diferentes características físicas según su localización anatómica (p. ej., acuminada, florida, papilomatosa, papular y de tipo leucoplasia).

Cono cervical. Extirpación de un cono trucado de tejido cuya base o circunferencia se extiende más allá del área negativa al lugol y garantizando la obtención de una porción longitudinal suficiente del conducto endocervical.

Dispareunia. Dolor de la mujer durante el coito. Puede deberse a ciertas anomalías genitales, reacción psicofisiológica disfuncional frente a las relaciones, sexuales, coito forzado o estimulación sexual incompleta.

Ectopia. Presencia de epitelio columnar en el ectocérvix; se trata de un fenómeno congénito que aparece a consecuencia de la sustitución incompleta del epitelio de Müller por epitelio urogenital.

Ectropión. Eversión del epitelio columnar fuera de su posición principal debido a un pico de actividad estrogénica (p. ej. Pubertad, parto), uso de anticonceptivos orales, laceración cervical después del parto u otros acontecimientos traumáticos.

Erosión. Área de descamación de capas superficiales del epitelio escamoso.

Especuloscopia. Prueba observable mediante técnica quimioluminiscente, que permite identificar las áreas del cuello uterino que reaccionan con color blanco al ácido acético.

Eversión. Protrusión o estiramiento de la mucosa endocervical expuesta en el ectocérvix, que aparece sobretodo en el embarazo.

FIGO. Siglas de Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

Incidencia. Número de casos nuevos expresado como la tasa de enfermedad por 100.000 en una población y momento dados.

Infección latente por VPH. Presencia de ADN de VPH demostrada mediante técnicas biológicas moleculares en individuos cuyos tejidos parecen normales desde un punto de vista clínico, colposcópico, citológico e histopatológico.

Infección subclínica por VPH. Demostración mediante magnificación colposcópica de infección por VPH, sólo visible después de la aplicación de una solución de ácido acético al 3–5 %.

Leucorrea. Presencia de flujo a través de la vagina, que puede ser indicativo de proceso infeccioso.

Metaplasia. Término que designa la sustitución de epitelio columnar por nuevo epitelio escamoso. Se produce en dos fases: a) metaplasia incompleta o inmadura, caracterizada por la presencia de células basales, parabasales e intermedias con células columnares identificadas todavía en la superficie, y b) metaplasia completa o madura que en todos los elementos del estrato se encuentran presentes y son indistinguibles del epitelio escamoso originario.

Neoplasia Intraepitelial. Presencia de células atípicas en el epitelio de superficie, pero sin pruebas de invasión del estroma. Tradicionalmente se ha dividido en tres grados de acuerdo con la extensión del epitelio ocupado o las células atípicas.

Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Término que abarca todos los grados de displasia y carcinoma *in situ*, constituyendo un continuum histológico. Se clasifica en tres tipos según la gravedad de la lesión. La NIC I corresponde a displasia leve, la NIC II a displasia moderada y la NIC III tanto a displasia grave como a carcinoma *in situ*.

OMS. Siglas de Organización Mundial de la Salud.

Papiloma virus humano (VPH). Virus DNA de escaso diámetro (55nm), con cápside icosaédrica y sin envoltura.

Prevalencia. Número de casos de una enfermedad en una población dada sin distinción entre casos nuevos o antiguos. Puede expresarse como la tasa por 100.000 o en números absolutos.

Sistema Bethesda. Clasificación citológica aprobada por el comité de expertos del National Cancer Institute de Bethesda en 1989-1991.

Ulceración. Ausencia de epitelio superficial y tejido conectivo profundo del cuello uterino.

Unión escamocolumnar. Se trata del margen entre el epitelio escamoso originario y el columnar.

Verruga. Proliferación epitelial benigna debida al VPH cutáneo.

Zona de transformación. Desde un punto de vista colposcópico, se trata del área de epitelio escamoso observada entre el epitelio escamoso originario y el columnar. Incluye orificios glandulares y quistes de Naboth.