



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
COORDINACIÓN DE POSTGRADO
POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**VPH Y COFACTORES DE RIESGO: PAPEL CAUSAL EN LA
ONCOGÉNESIS DE CUELLO UTERINO. CONSULTA DE
GINECOLOGÍA, HOSPITAL “Dr. LUIS RAZETTI”.
BARCELONA, ESTADO ANZOÁTEGUI. 2009- 2012**

**Trabajo Especial de Investigación para optar al Grado de
Especialista en Ginecología y Obstetricia**

**Autor: Dra. Marval Sucre, Marielis Carolina
Tutor: Dr. Cardozo Belizario, Luis**

Barcelona, Octubre 2013

RESOLUCIÓN

De acuerdo al artículo 41 del reglamento de trabajos de grado:

“Los trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizadas a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participara al Consejo Universitario”

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso por ser mi guía y la luz en este camino, mi Fe sembrada en ti en cada paso que doy.

Al Hospital “Dr. Luis Razetti” de Barcelona por abrirme las puertas para la elaboración de este trabajo.

Al Departamento de Registros Médicos, en especial a su personal, por facilitarme las historias clínicas para realizar este trabajo.

A mi tutor, Dr. Luis Cardozo por darme su apoyo, enseñanzas, y conocimientos; así como su comprensión, esfuerzo y confianza para la realización y culminación de este trabajo. Para Usted mi eterno agradecimiento y respeto.

A todos ustedes gracias.

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso y a la Virgen del Valle por darme la oportunidad de vida en cada paso de mi existencia, dándome ánimo y fuerzas cuando más lo necesitaba.

A mi madre que me brindó todo su apoyo, cariño, comprensión y amor por sobre todas las cosas; gracias mami por escucharme y darme tu mano cuando más lo necesité.

A mi padre mi ejemplo a seguir, gracias por enseñarme lo importante de la vida, que las cosas se hacen con esfuerzos y dedicación, quien siempre estuvo pendiente de que no me faltara nada, quien con su amor incondicional y consejos me llevó a lo que soy hoy en día, te amo.

A mi único amor mi hijo que a pesar de las adversidades me enseñó que si podemos llegar hasta el final y continuar aún más, su nobleza me enseñó a ser más fuerte y a no rendirme, gracias por recorrer junto a mi este nuevo paso, eres y serás siempre mi motor de vida Pedro Moisés.

A mis hermanos Moisés Rafael y Moisés David, a quienes amo con todas las fuerzas y que de alguna u otra manera siempre estuvieron allí presente colaborando conmigo en lo posible.

A Pedro Santaella, por su amor, ayuda y apoyo. Te amo inmensamente.

A mis compañeras de lucha Carito, Kasmir, Geny por su colaboración y sacrificio para que yo pudiera continuar en esta etapa, las quiero amigas, sin su ayuda no hubiese podido.

A la Dra. Sandra Rodríguez por su compañía y apoyo incondicional, por estar siempre presente en cada uno de mis buenos y difíciles momentos, por siempre estar pendiente de cada uno de ellos.

A mis residentes Dr. Diego Diaz, Dra. Wendy León, Dra. Maria Solarte, Dra. Indira Díaz; por su apoyo, entrega, dedicación y cariño que recibí de todos ustedes, me enseñaron lo que es trabajar en equipo y el valor de la verdadera amistad, que a pesar de las rabietas y estrés siempre estuvieron allí brindando su apoyo para ser cada vez mejor; para mi son los mejores, son mis hijos de carrera, sigan adelante que nada los detenga. Los quiero

Mil gracias a todos por su colaboracion en este logro de vida, muchos por ser ejemplos a seguir, muchos por darme la inspiración necesaria, muchos por ese cariño deseado.... los quiero!!

ÍNDICE GENERAL

RESOLUCIÓN	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
DEDICATORIA	iv
ÍNDICE GENERAL.....	vi
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE GRÁFICOS	xiii
RESUMEN.....	xvi
INTRODUCCIÓN	xvii
CAPÍTULO I.....	23
EL PROBLEMA.....	23
1.1 Planteamiento del problema	23
1.2 Objetivos	30
1.2.1 Objetivo general.....	30
1.2.2 Objetivos específicos	31
1.3 Justificación	31
1.4 Revisión analítica de documentos	33
1.5 Fuentes básicas de información	33
1.6 Clarificación y delimitación del estudio	34
1.6.1 Antecedentes del estudio.....	34
1.6.2 Factibilidad y financiamiento	37
1.6.3 Alcance y limitaciones.....	38

1.6.4 Definición de términos básicos	40
CAPÍTULO II.....	43
MARCO TEÓRICO	43
2.1 Biología del epitelio del cuello uterino.....	43
2.2 Patogenia de la neoplasia intraepitelial cervical.....	44
2.3 Neoplasia intraepitelial cervical y carcinoma in situ	46
2.3.1 Origen	46
2.3.2 Nomenclatura.....	48
2.3.3 Progresión.....	52
2.4 Historia natural y progresión del cáncer invasor	53
2.5 Epidemiología	54
2.6 Diagnóstico	57
2.7 Papiloma y cáncer de cuello uterino	62
2.7.1 Patogenia de la infección por VPH	63
2.7.2 Epidemiología y evolución natural de la infección por VPH	64
2.7.3 Duración de la infección por VPH	65
2.7.4 Incidencia.....	66
2.7.5 Vías de infección.....	66
2.7.6 Edad de inicio de las relaciones sexuales.....	67
2.7.7 Número de parejas y adquisición de parejas nuevas.....	68
2.7.8 Evolución natural y prevalencia de las infecciones por VPH	68
2.7.9 Papel del VPH en la oncogénesis cervical.....	70
2.8 Papel de los cofactores en la oncogénesis cervical.....	72

2.8.1 Entre los principales factores de riesgo se mencionan:	73
2.8.1.1 Factores genéticos.....	73
2.8.1.2 Antecedentes de lesiones premalignas.....	73
2.8.1.3 Factores socioeconómicos.....	74
2.8.1.4 Paridad y otros factores reproductivos.....	74
2.8.1.5 Factores sexuales	75
2.8.1.6 Precocidad en el comienzo de las relaciones sexuales	76
2.8.1.7 Múltiples compañeros sexuales	76
2.8.1.8 Factor masculino.....	77
2.8.1.9 Hábitos nocivos.....	77
2.8.1.10 Fármacos	80
2.8.1.11 Agentes de transmisión sexual e inmunodepresión	81
2.8.1.12 Factores nutricionales	85
2.8.1.13 Cofactores “establecidos” y “probables” en la oncogénesis cervical	86
CAPÍTULO III	88
MARCO METODOLÓGICO	88
3.1 Diseño de la investigación	88
3.2 Análisis poblacional	90
3.3 Cálculo del tamaño muestral.....	90
3.4 Las variables: operacionalización y racionalización.....	93
3.5 Construcción y validación de instrumentos	97
3.5.1 Aplicación del instrumento	98

3.5.2	Conteo, análisis y tabulación de datos.....	98
3.5.3	Sensibilidad.....	100
3.5.4	Especificidad.....	100
CAPÍTULO IV.....		102
MARCO ANALÍTICO.....		102
4.1	Presentación de resultados.....	102
4.2	Discusión	125
CAPÍTULO V.....		136
MARCO OPERACIONAL.....		136
5.1	Conclusiones	136
5.2	Recomendaciones	137
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		139
ANEXOS.....		144
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:.....		146

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales tipos de VPH según el riesgo oncológico. 70

Tabla 2. Cofactores establecidos y probables en la oncogénesis cervical ... 87

Tabla 1. Distribución en frecuencia simple y porcentual de la incidencia anual de infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012..... 102

Tabla 2. Distribución en frecuencia simple y porcentual, según edad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012..... 104

Tabla 3. Distribución en frecuencia simple y porcentual según antecedente familiar de cáncer en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012..... 106

Tabla 4. Distribución en frecuencia simple y porcentual según el hábito tabáquico en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. 108

Tabla 5. Distribución en frecuencia simple y porcentual según el antecedente de uso de ACO en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología,

Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui.
Periodo 2009-2012. 110

Tabla 6. Distribución en frecuencia simple y porcentual según paridad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012..... 112

Tabla 7. Distribución en frecuencia simple y porcentual según número de parejas sexuales de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. 114

Tabla 8. Distribución en frecuencia simple y porcentual según antecedente de ITS en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012..... 116

Tabla 9. Distribución en frecuencia simple y porcentual de los reportes citológicos y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. 118

Tabla 10. Distribución en frecuencia simple y porcentual de los reportes de biopsias y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. 120

Tabla 11. Distribución en frecuencia simple y porcentual de los resultados de citologías y biopsias. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012..... 122

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de la muestra analizada, según flujo metodológico y factor de riesgo observado. 92

Gráfico 1. Distribución porcentual de la incidencia anual de infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 1. 103

Gráfico 2. Distribución porcentual según edad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 2. 105

Gráfico 3. Distribución porcentual según antecedente familiar de cáncer en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 3. 107

Gráfico 4. Distribución porcentual según el hábito tabáquico en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 4. 109

Gráfico 5. Distribución porcentual según antecedente de uso de ACO en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 5. 111

Gráfico 6. Distribución porcentual según paridad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 6. 113

Gráfico 7. Distribución porcentual según número de parejas sexuales de mujeres con infección por VPH asociada. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 7. 115

Gráfico 8. Distribución porcentual según antecedente de ITS en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 8. 117

Gráfico 9. Distribución porcentual de los reportes citológicos y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 9. 119

Gráfico 10. Distribución porcentual de los reportes de las biopsias y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 10. 121

Gráfico 11. Distribución porcentual de los resultados de citologías y biopsias. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 11. 123

Gráfico 12. Sensibilidad y especificidad de la citología y la biopsia de pacientes con infección por VPH asociada a oncogénesis de cuello uterino. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. 2009-2012. Tablas 10-11..... 124

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
COORDINACIÓN DE POSTGRADO
POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Autor: Dra. Marval Sucre, Marielis
Tutor: Dr. Cardozo Belizario, Luis

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es considerado la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Venezuela. La infección persistente por ciertos tipos oncogénicos de VPH, se señala como causa primaria de la mayoría de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y del cáncer cervical. Para conocer la relación de causalidad entre la infección por VPH y cofactores de riesgo con la carcinogénesis cervical en la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti", Barcelona, Edo. Anzoátegui, durante el periodo 2009-2012, se realizó una investigación documental retrospectiva, de carácter exploratorio, descriptivo, no experimental cuantitativo y de corte transversal. Se consideraron noventa y seis (96) historias de pacientes con reporte de citología y biopsia, que constituyeron la muestra de estudio. Se revisaron las historias, y se organizaron los datos estableciéndose año de la consulta, resultado de citología y biopsia, edad, antecedentes familiares de cáncer, hábito tabáquico, uso de ACO, paridad, número de parejas sexuales y antecedentes de ITS. Para la transcripción se utilizó el programa computarizado Microsoft Office, los resultados obtenidos se recabaron en una base de datos en Excel y se realizaron análisis para determinar la asociación o preponderancia de algunas variables (Prueba estadística Chi cuadrado con un nivel de significancia de 95% (p significativa $<0,05$) y se usó el programa estadístico SPSS 11.5 versión Windows (español). Se evidenció una incidencia de infección por VPH del 58,33% con una máxima de 18,75% en el año 2012. La lesión citológica más frecuente fue la NIC III (45,84%); 20,83% asociado a VPH positivo. El método para el diagnóstico definitivo de oncogénesis fue la biopsia, el hallazgo histopatológico más frecuente fue el carcinoma (79,17%), asociado el 37,50% a VPH positivo; la sensibilidad de la citología fue 94% y 100% la de la biopsia, la especificidad de la biopsia es de un 50% y de la citología 0%. Respecto a la asociación de VPH con cofactores se determinó: el grupo etario de 40 y más años presentó 27,08% de la infección, seguido por el de 31-39 con 21,87%; el 4,17% presentó antecedentes familiares de cáncer; 13,54% hábito tabáquico; 44,79% uso de ACO. El 32,29% de las mujeres con paridad mayor a 2 fue VPH positivo; como también el 42,71% de las mujeres con 3 ó más parejas sexuales. Todas las pacientes VPH positivo tenían antecedentes de ITS.

Descriptor: VPH, cofactores de riesgo, NIC, cáncer de cuello uterino.

INTRODUCCIÓN

El uso generalizado de la citología cervical exfoliativa como screening ha producido un descenso del 70% en la mortalidad observada por cáncer de cérvix en los Estados Unidos en los últimos cincuenta años. Es más, el estudio citológico ha ayudado a aclarar la historia natural del cáncer cervical, el cual, la mayor parte de las veces, demuestra una progresión histológica ordenada documentable desde su localización de origen en el epitelio endocervical anormal, pasando por los distintos estados de la displasia (leve, moderada y grave) hasta una lesión in situ y eventualmente un cáncer invasor. Han transcurrido más de 70 años desde que el médico griego George Papanicolaou identificó células cancerosas en vagina. Hoy, esta prueba sigue siendo la primera opción para detectar en forma temprana las lesiones precancerosas, principal responsable de la muerte cada año en Venezuela de más de 1.500 mujeres. De igual importancia ha sido la observación repetida de que puede detenerse la progresión de la enfermedad, con frecuencia de forma permanente mediante la extirpación o la destrucción del área o las áreas anormales. El conocimiento de la historia natural de las lesiones premalignas del cérvix, así como su identificación y tratamiento adecuados, son cruciales si quiere mantenerse la disminución en la mortalidad descrita hasta el momento (Steven Piver, 2000).

La terminología utilizada en la descripción de las lesiones premalignas del cérvix ha sido sometida a revisiones sustanciales en los últimos 25 años. La descripción original estándar utilizó el término displasia, referido a un espectro de cambios en la superficie epitelial que oscilaban desde anomalías menores en el epitelio escamoso metaplásico, hasta la casi completa

sustitución de la capa epitelial de una muestra determinada o de segmentos del cérvix por células neoplásicas inmaduras; cuando la superficie completa del epitelio está reemplazada por estas células, se hace el diagnóstico de carcinoma in situ. Todos los grados de displasia son preinvasores, es decir, la membrana basal permanece intacta. En los años 70, se introdujo el término neoplasia intraepitelial cervical (NIC); CIN por sus siglas en inglés. Los estudios demostraron que la historia natural de la displasia leve y moderada, eran significativamente diferentes de la historia de la displasia grave y el carcinoma in situ; y por lo tanto, la distinción entre estos dos últimos era artificial y no tenía significado clínico. De acuerdo con esto, se reemplazaron los términos displasia y carcinoma in situ por el de neoplasia intraepitelial cervical (NIC); siendo el grado I equivalente a la displasia leve, el grado II a la displasia moderada y el grado III que incluye la displasia grave y el carcinoma in situ.

En 1988, en Bethesda, Estados Unidos de Norteamérica, un grupo de científicos desarrolló un nuevo sistema de información anatomopatológico estandarizado, conocido como Reporte Bethesda, el cual marcó un gran avance para el estudio del cáncer cervical (Kurman R., 2004). Este sistema introdujo los términos lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG); el primero de éstos, tiene aproximadamente el mismo significado que la displasia leve y el NIC I, mientras que el último incluye tanto la displasia moderada/NIC II, como la displasia grave/carcinoma in situ/NIC III (Steven Piver, 2000). En el año 2001, se le hicieron algunas modificaciones basadas en un mejor conocimiento del papel que representa la infección por VPH en el desarrollo de las lesiones preinvasoras del cérvix, así como en el cáncer invasor.

El cáncer de cuello es uno de los más estudiados tanto por patólogos como por epidemiólogos y, por supuesto, por ginecólogos. El hecho de ser muy accesible y frecuente, ha permitido que a lo largo del siglo pasado se hayan realizado múltiples estudios, de tal manera que en la actualidad es una de las neoplasias mejor conocidas en cuanto a su epidemiología, etiopatogenia e historia natural.

El cáncer de cérvix debe estudiarse teniendo en cuenta la anatomía y fisiología de sus epitelios, la transformación del epitelio normal en neoplasia intraepitelial y; finalmente, el cáncer invasor. Esta concepción global permite comprender mejor la patología maligna del cérvix y establecer su profilaxis y tratamiento de un modo más eficaz.

Se caracteriza por ser de evolución lenta, infiltrando después de un periodo variable de aproximadamente 10 años de evolución intraepitelial el estroma cervical, e invadiendo los tejidos vecinos (parametrios y vagina), los ganglios linfáticos regionales y las cadenas ganglionares paraaórticas y otros órganos. Constituye un problema de salud pública en la mayoría de los países latinoamericanos y del mundo, ubicándose como una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en la mujer.

Se considera que es un cáncer prevenible, porque tiene un estado preinvasivo prolongado. Richart, en 1967, planteó el concepto de “continuo biológico evolutiva” desde la displasia leve/neoplasia intraepitelial cervical (I, II, III) hasta carcinoma in situ. Las biopsias secuenciales y los datos epidemiológicos comprueban que la progresión desde displasia leve/NIC I, NIC II, NIC III, carcinoma in situ hasta cáncer invasor, evoluciona con lentitud en el transcurso de muchos años (10 a 15 años). (Richart R. 1996).

El cáncer de cuello uterino, a nivel mundial es el segundo en frecuencia en mujeres, después del pulmonar; la Organización Panamericana de la Salud (OPS), desde la década del 60, lo identificó como el problema prioritario en América Latina y el Caribe; según The World Health Report (1997), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino para América Latina y el Caribe están entre las más altas del mundo (Álvarez y Cols, 2000).

La etiología multifactorial del carcinoma de cérvix involucra en su génesis agentes de diversa índole, entre los que destacan: inicio de actividad sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales, hábito tabáquico, factores nutricionales, inmunosupresión de cualquier causa, bajo estatus socio-económico, infección concomitante con herpes virus 2, uso prolongado de anticoncepción oral e infección por el Virus del Papiloma Humano (Allen y cols, 1994).

En atención al otro punto focal de la investigación; cabe señalar, que la infección por el VPH es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes, tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial. Su prevalencia ha ido aumentando, y se estima que más del 60% de la población sexualmente activa, menor de 35 años tiene pruebas positivas para el VPH.

Más de 200 tipos han sido aislados, y más de 40 infectan el epitelio del tracto anogenital y mucosas. En la mayoría de los individuos, las infecciones por el VPH son transitorias y asintomáticas, resolviéndose en gran parte a los dos (2) años. Aproximadamente, un tercio de los tipos de VPH conocidos que infectan el tracto genital, pueden causar diferentes manifestaciones clínicas

que van desde infecciones asintomáticas, infecciones latentes, condilomas acuminados, hasta displasias y carcinoma invasivo de cuello uterino.

La infección por el VPH se ha establecido firmemente como la causa primaria del cáncer cervical y vulvar. Se estima que la infección por este virus es responsable de aproximadamente 500.000 casos de cáncer cervical y 275.000 muertes asociadas a nivel mundial, de las cuales 80% ocurren en países en vías de desarrollo. En Venezuela, la infección por estos virus es alta, y su prevalencia va en aumento al igual que en otros países de América Latina y el Caribe.

No está totalmente aclarado por qué las infecciones por VPH se resuelven en ciertos individuos y generan neoplasias intraepiteliales cervicales en otros, pero se cree que intervienen varios factores, a saber: susceptibilidad individual, status inmune y nutrición, hormonas endógenas y exógenas, hábito tabáquico, paridad, coinfección con otros agentes de transmisión sexual, tales como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), virus del Herpes Simple Tipo 2 y Chlamydia trachomatis; así como, características virales como el tipo de VPH, infección concomitante con otros tipos, carga viral e integración viral.

Siendo la infección por el VPH de transmisión sexual, se reconocen los siguientes factores de riesgo asociados con su adquisición: edad de inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales y comportamiento sexual de la pareja.

En consideración a lo antes expuesto, en la presente investigación se plantea establecer la relación de causalidad entre la infección por VPH y cofactores de riesgo con la NIC y el cáncer de cuello uterino, en mujeres

atendidas en la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”, de la ciudad de Barcelona, Estado Anzoátegui, durante el periodo 2009-2012. Para los fines, el trabajo ha sido organizado en cinco (5) capítulos que se especifican a continuación:

Capítulo I. Trata El Problema y sus generalidades.

Capítulo II. Referente al Marco Teórico o Referencial.

Capítulo III. Relacionado con el Marco Metodológico.

Capítulo IV. Marco Analítico; referido a la presentación de los resultados y su discusión.

Capítulo V. Es el Marco Operacional, donde se presentan las conclusiones y se hacen las recomendaciones pertinentes.

Por último se presentan las referencias bibliográficas y los anexos correspondientes.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer invasivo de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel mundial, y la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en todo el mundo: se diagnostica casi medio millón de casos cada año, siendo atribuibles a la enfermedad cerca de 200.000 muertes. La incidencia publicada en los países en vías de desarrollo es mucho más alta que las de países desarrollados, y es probable que tanto la incidencia como los índices de mortalidad estén subestimados en esos países.

En los Estados Unidos es el tercer tumor ginecológico más frecuente, siendo responsable de aproximadamente la quinta parte de los cánceres ginecológicos. En 1994, fueron diagnosticados aproximadamente 15.000 nuevos casos y alrededor de 4.600 mujeres murieron de la enfermedad (Steven Piver, 2000).

En los países en vía de desarrollo el cáncer de cérvix es el tumor maligno más frecuente, siendo responsable de aproximadamente el 24% de todos los tumores malignos en mujeres (Allen ZA y cols 1994).

El cáncer cervicouterino sigue siendo uno de los más frecuentes y mortíferos que afecta a mujeres en todo el mundo. En países desarrollados que han puesto en práctica programas de muestreo su incidencia disminuyó notoriamente, en tanto la de las NIC aumentó. El tratamiento eficaz de las NIC aminora la incidencia de cáncer cervical y la mortalidad por su causa. Se

calcula que en Estados Unidos hubo casi 15.000 enfermas y 4.000 muertes por cáncer invasor en 2001 (Lonky, Neal M., 2002).

Los índices de cáncer cervical estandarizados por edad por cada 100.000 varían entre 83,2 en Recife, Brasil, hasta 3 para las no judías que radican en Israel. En Estados Unidos se anticipaban 10.520 casos nuevos para 2004, con 3.900 muertes. La edad promedio de identificación del cáncer cervical es de 51,4 años, la cantidad de pacientes se divide de manera uniforme entre los grupos etarios de 30 a 39 y de 60 a 69 años. Se observa una tendencia hacia el aumento de etapa conforme la edad avanza, lo que sugiere que las mujeres mayores no se someten a detección con tanta frecuencia como las jóvenes (Bereck, Jonathan S., y Hacker, Neville F.; 2006).

Según Carreras, Xervicanis, Checa y cols., 2007; el cáncer de cuello uterino sigue siendo el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, con estimaciones de 493.000 nuevos casos y 274.000 fallecimientos en el año 2002. Cerca del 83% de los casos se producen en países en vías de desarrollo, donde representa el 15% de los cánceres femeninos, con un riesgo acumulado antes de los 65 años de edad del 1,5%. En los países desarrollados, este tipo de cáncer, sólo representa el 3,6% de los nuevos casos, con un riesgo acumulado (edades 0-64 años) del 0,8%. Las tasas de incidencia más altas se observan en África subsahariana, Melanesia, América Latina y el Caribe, Asia central-meridional y sudeste asiático.

En Venezuela, los organismos y autoridades sanitarias destacan la incidencia de cáncer de cuello uterino como un problema de salud pública, aunque no se cuenta con cifras confiables sobre la incidencia de lesiones

preinvasoras del cérvix; como también es el caso de la infección genital por VHP y además existen problemas de subregistros en relación a la incidencia de cáncer cervical y su contribución a la mortalidad en las mujeres. (De Borges RJ, y cols 1992).

Los anuarios del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), reportan que el carcinoma de cuello uterino causó un total de 1.396 defunciones para el año 1996, lo que representa una tasa de 12,6 defunciones por cada 100.000 mujeres de la población total femenina (tasa cruda para el año 1996). También se observa que, el cáncer cervicouterino ocupó el primer lugar en incidencia de cáncer en el país, con un total de 3.405 casos estimados para el año 1996, y con una tasa de 30,75 casos de cáncer cervical por cada 100.000 mujeres de la población total femenina (tasa cruda para el año 1996).

En la Reunión de Especialistas del MERCOSUR, en el ámbito del Congreso Internacional de Control del Cáncer, celebrado en noviembre de 2007, en Río de Janeiro, República Federativa de Brasil, se planteó que: en nuestro país, el cáncer cervicouterino constituye en la población femenina, la localización topográfica más frecuente con una incidencia del 25,54%, seguida del cáncer de mama (16,42%) y cáncer de colon y recto (7,03%). Cada año se detectan más de 3.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en mujeres en edades comprendidas entre 25 y 64 años. La afección, además de ser la más frecuente, es la primera causa de muerte oncológica en las mujeres venezolanas; de aproximadamente 3.700 casos, ocurrieron 1.600 muertes en Venezuela en 2005, lo que representa un promedio de 10 casos diarios; teniendo el riesgo de morir por esta patología 1,5% de las mujeres en el país y a una de cada 30 se les diagnosticará este cáncer.

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino produjo 1.215 muertes en 2007 (12,96% de todas las muertes por cáncer en el sexo femenino), según el registro central de cáncer del MPPS publicado en 2009, es la segunda causa de muerte oncológica femenina después del cáncer de mama que causó 1.465 fallecidas en ese periodo (15,63% de todas las muertes por cáncer en la mujer). (Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2009).

El anuario de mortalidad del año 2008, publicado por el MPPS, reporta 1.218 muertes de mujeres por cáncer de cuello uterino, lo cual representa el 12,64% de las 9.636 muertes ocurridas en el año en mujeres en el país. El cáncer de cuello uterino ocupa así la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer en Venezuela, precedido por el cáncer de mama, 1.510 casos (15,67%); y por el cáncer de bronquios y pulmón, 1.227 casos (12,73%). (Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2010).

Según datos estadísticos recopilados en la Coordinación Regional de Registro Nacional de Cáncer del Estado Anzoátegui, en la entidad, el cáncer de cuello uterino ha ocupado el primer lugar entre las primeras diez causas de morbilidad por cáncer desde el año 2006 hasta el año 2012, seguido por el cáncer de mama; con una incidencia de 107 (23%) casos en el 2012; así mismo, se ha reportado que el cáncer cervicouterino se ha ubicado entre el cuarto y quinto lugar de las primeras diez causas de mortalidad en el estado, para el periodo 2006 a 2011 por debajo de los cánceres de pulmón, próstata, estómago y mama; ocupando el cuarto lugar en el 2011 con 63 casos, equivalente a una tasa general de mortalidad por cáncer de cuatro (4,00).

Respecto a la distribución de la enfermedad por municipios se reporta para el año 2012, una morbilidad de 36% (38) en el Municipio Simón Bolívar, en segundo lugar el Municipio Sotillo con 23 casos (21%); seguidos por los

municipios Anaco y Freites con un 7%, y Simón Rodríguez con el 6% de los casos en el estado.

En relación a la distribución de la enfermedad por edades, la información recogida en la Coordinación Regional de Registro Nacional de Cáncer del Estado Anzoátegui, refleja la mayor incidencia de casos en el grupo etario de 31 a 45 años con 43 (40%), y entre 46 y 60 años con 38 casos (36%); en tercer lugar el grupo de edades comprendidas entre los 61 a 75 años con 17%, seguido por el de 16 a 30 años con un 7%; y finalmente se reportó un caso (1%) entre mujeres mayores de 75 años.

En los últimos años la biología molecular estableció una relación causal firme entre la infección persistente con genotipos del VPH de alto riesgo y el cáncer cervical. La prevalencia de infección por VPH fue de 99,7% en un estudio de casi 1.000 casos de cáncer cervical en todo el mundo (Berek, Jonathan S., y Hacker Neville F.; 2006).

Se establece que el principal factor de riesgo en la aparición de cáncer de cuello uterino, es la infección por VHP; sin embargo, no todas las mujeres con esta infección lo padecerán. Estudios recientes señalan que la adquisición de una infección por VHP precede, y puede predecir la aparición de una lesión intraepitelial (LIE) o un carcinoma invasor, existiendo una correlación de causa- efecto entre esta infección y la enfermedad cervical (Álvarez y cols.; 2000).

La infección por VHP es considerada como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo, y hay estimaciones que la ubican hasta en el 80% de mujeres asintomáticas con vida sexual activa; de ello se deduce que al ser la infección por VPH genital el factor etiológico para el

desarrollo de cáncer cervical, su prevalencia en las pacientes de sexo femenino en edad reproductiva representa un problema de salud pública.

El despistaje de VPH en la actualidad es la mejor forma para conocer el riesgo de cáncer de cuello uterino y debería realizarse a toda mujer sexualmente activa. El Código Norteamericano de Obstetricia y Ginecología, referido por Vitasalud (2004), recomendó realizar el despistaje de VPH a los 3 años después de iniciar una vida sexual activa o antes de los 30 años, pues a partir de esa edad la mujer es más propensa a cambios celulares.

Actualmente a nivel mundial se han producido dos tipos de vacuna (bivalente y tetravalente) contra las cepas oncogénicas del VPH (tipos 16 y 18) asociadas con la etiopatogenia de la mayoría de los cánceres de cuello uterino, que han demostrado ser eficaces para su prevención, cuando se administra en tres dosis a niñas y adolescentes entre 9 y 15 años no infectadas por VPH. En nuestro país aún no se dispone de dichas vacunas.

No obstante, es necesario continuar y extender los programas sanitarios para lograr la mayor cobertura de la población femenina, tanto para el diagnóstico precoz como para el tratamiento adecuado del cáncer cervicouterino, debido a que su carácter de problema de salud pública así lo amerita. De manera que, a través de los programas de pesquisa es posible identificar lesiones premalignas y cancerosas al comienzo de su desarrollo, con la premisa de que su detección temprana reducirá la extensión del tratamiento y mejorará la supervivencia.

El cáncer cervical progresa despacio desde la NIC hasta el cáncer invasivo, y la detección de mujeres asintomáticas mediante Papanicolau regular permite establecer el diagnóstico de la fase preinvasiva, fácil de

tratar. De ahí que los programas de detección apropiados sean un aspecto importante de la salud pública. En los países desarrollados, la mayor parte de los casos de cáncer cervical ocurre en mujeres que no se sometieron a la detección regular mediante la citología exfoliativa de cuello uterino.

Los países en vías de desarrollo no cuentan con muchas instituciones disponibles para la detección de mujeres asintomáticas; las actitudes culturales y la falta de educación pública también obstaculizan el diagnóstico temprano. En consecuencia la mayoría de las pacientes de los países en vías de desarrollo se presenta con enfermedad avanzada que quizá ya se haya extendido hacia la vejiga, el recto, los nervios pélvicos o el hueso. Como las instalaciones para aplicar radiación y medidas paliativas también suelen ser inadecuadas en estos países, muchas de estas mujeres mueren como marginadas sociales, con dolor intenso y secreción vaginal fétida. Puesto que casi todas estas mujeres tienen hijos dependientes, es fácil apreciar la devastación social que la enfermedad causa.

En la Reunión de Especialistas del MERCOSUR, los representantes venezolanos, explicaron que, en nuestro país, los programas de control de cáncer de cuello uterino, por lo general no son todo lo efectivo que se requiere, por presentar debilidades tales como: porcentajes medios o bajos de cobertura citológica efectiva de la población objeto, que en promedio no alcanza el 50%; dificultades en el procesamiento de muestras citológicas en los laboratorios y en los mecanismos de traslado de muestras y resultados; insuficiente seguimiento y capacidad resolutoria de los casos con citologías positivas para neoplasias intraepiteliales; deficiente motivación y preparación de los médicos que ingresan al sistema de atención primaria para la detección precoz del cáncer cervicouterino.

Ante tan dramática situación, se concluye que el cáncer de cuello uterino se ha convertido en un serio problema de **Salud Pública**, en los países latinoamericanos y del mundo.

Con esta investigación se pretende establecer la relación causal entre la infección por VPH y cofactores de riesgo con las NIC y el cáncer de cuello uterino; para lograr este propósito, se plantearon las siguientes interrogantes:

¿Cuál será la incidencia anual de infección por VPH en las mujeres objeto de la presente investigación?

¿Cuáles serán los cofactores de riesgo encontrados en estas mujeres?

¿Cuál será la relación causa-efecto entre la infección por VPH. y la carcinogénesis cervical en estas mujeres?

¿Cómo será la coexistencia entre la infección por VPH con cofactores de riesgo presentes en las mujeres representativas de la muestra estudiada?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Establecer la relación de causalidad existente entre la infección por VPH y cofactores de riesgo con las NIC y el cáncer de cuello uterino, en mujeres atendidas en la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”, Barcelona, Edo. Anzoátegui, durante el periodo 2009 a 2012.

1.2.2 Objetivos específicos

2.2.1. Determinar la incidencia anual de infección por VPH durante el periodo de estudio.

2.2.2. Demostrar la relación de causalidad existente entre la infección por el VPH y cofactores de riesgo con las NIC y el cáncer de cuello uterino, mediante estudio citológico-biópsico.

2.2.3. Identificar los cofactores de riesgo encontrados.

2.2.4. Establecer la asociación existente entre infección por VPH y cofactores de riesgo identificados en la investigación.

2.2.5. Determinar la sensibilidad y especificidad de la citología y la biopsia para el diagnóstico de lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino en el estudio.

1.3 Justificación

El cáncer es uno de los problemas de Salud Pública en Venezuela, al ubicarse como una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad; ocupa el segundo lugar entre las diversas causas de muerte, posición, que ha mantenido en los últimos 25 años, siendo sólo superado por las enfermedades del corazón, y representando el 15% de la mortalidad diagnosticada en el país.

Las cuatro primeras localizaciones de cáncer son, cuello uterino, glándula mamaria, pulmón y estómago; y representan 52% de las muertes.

La magnitud de estas cifras puede apreciarse en su real significación, al resumirse en un promedio de 88 casos y 50 muertes diarias. Una de cada

cuatro personas, si alcanza los 65 años, tendrá un diagnóstico de cáncer y el riesgo de morir por esta patología es casi del 10% en los hombres y del 9% en las mujeres.

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino es de alta incidencia y mortalidad. Éste es más frecuente en mujeres de bajo nivel socioeconómico (que son las que habitualmente acuden a nuestros hospitales), en fase de vida sexual activa y alta multiparidad. Este tipo de cáncer tiene alta asociación de causalidad con la sexarquia a temprana edad, y también, con la promiscuidad sexual (múltiples compañeros sexuales) tanto en las mujeres como en sus parejas (Geosalud, 2005).

Desde hace varias décadas se ha observado la estrecha relación que tiene el cáncer de cuello uterino con infecciones de transmisión sexual (ITS). A finales de los años 70 se centró la atención en el VPH; y posteriormente, con el desarrollo de técnicas de biología molecular se pudo demostrar su asociación con el cáncer cervicouterino. (Alonso y cols., 2002).

Las lesiones causadas por el VPH son las más comunes en lo que se refiere a ITS y muchas veces no son tratadas, pues en la mayoría de los casos son asintomáticas y sólo se diagnostican tras someterse a una prueba de Papanicolaou o una colposcopia. (Geosalud, 2005).

La realización del presente trabajo, en el cual se confirmará la causalidad del VPH y cofactores de riesgo, en la oncogénesis de cuello uterino; servirá de fundamento para la planificación de programas preventivos de control de cáncer de cuello uterino, programas de salud sexual y reproductiva dirigidos a la población femenina sexualmente activa y a sus parejas sexuales; y finalmente se convertirá en instrumento de consulta

bibliográfica, que servirá de apoyo a estudiantes y profesionales del área de la salud, para la realización de futuras investigaciones relacionadas con tan relevante tema.

1.4 Revisión analítica de documentos

La investigación está fundamentada en la revisión de documentos mediante consultas bibliográficas. Esto permite conocer, analizar y plasmar información útil, que guarde relación directa y relevante respecto a la causalidad existente entre la infección por VPH y cofactores de riesgo, con la carcinogénesis de cuello uterino.

Por otro lado, el instrumento de recolección de información diseñado por la autora a efectos de realizar la investigación, permitió la recolección y organización de la información registrada en las historias clínicas de la población en estudio.

1.5 Fuentes básicas de información

Representada por los individuos involucrados en la investigación, y que mediante la emisión de sus opiniones y planteamientos brindarán a la investigación invaluable aportes. Estas fuentes básicas de información, se clasifican en:

Fuentes primarias: datos registrados en las historias clínicas y que guardan relación directa con la investigación.

Fuentes secundarias: conformadas por las diferentes instituciones, medios o elementos de búsqueda de documentación e información (dependencias administrativas y docentes de instituciones educativas y de atención en salud, bibliotecas, centros de investigación, coordinaciones de post-grados, medios de comunicación social, internet, etc.).

En este caso particular, las fuentes secundarias consideradas fueron:

1. Coordinación Regional de Registro Nacional de Cáncer del Estado Anzoátegui.
2. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”.
3. Coordinación General del Postgrado de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”.
4. Biblioteca General del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui.
5. Biblioteca de la Coordinación del Post-grado de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui.
6. Biblioteca “Luis García Pellisier”, del Núcleo Anzoátegui de la Universidad de Oriente.
7. INTERNET.

1.6 Clarificación y delimitación del estudio

1.6.1 Antecedentes del estudio

El desarrollo de la histopatología tuvo lugar en el siglo XIX y su pionero fue Johannes Muller en 1830. La primera clasificación histológica de los tejidos fue introducida por Jacob Henle de Zúrich y Heidelberg (Müller, 2000).

Ya en 1842 Rigoni-Stern afirmó que el carcinoma uterino era una enfermedad venérea. En un estudio realizado en la región de Verona, encontró una mayor frecuencia en las mujeres casadas que en las solteras, y que era excepcional en las religiosas. Casi un siglo más tarde Gagnon, en Canadá, no encontró ningún caso de este tipo de cáncer entre 3.280 religiosas estudiadas. En 1842 Rigoni-Stern afirmó que el carcinoma uterino era una enfermedad venérea. En un estudio realizado en la región de Verona, encontró una mayor frecuencia en las mujeres casadas que en las solteras, y que era excepcional en las religiosas. Casi un siglo más tarde Gagnon, en Canadá, no encontró ningún caso de este tipo de cáncer entre 3.280 religiosas estudiadas.

Rodolph Virchow, considerado el fundador de la patología celular, observó por primera vez el crecimiento hacia debajo de un epiteloma del cérvix en el espesor de las capas más profundas. Sir John Willians en 1886 y más tarde Cullen en 1900, descubrirían la lesión que luego se conocería como "Carcinoma in situ" (CIS) (Virchow, 1983).

Schauenstein en 1908 desarrolló su visión acerca de que el cáncer cervical iba precedido de una fase de crecimiento intraepitelial. Los términos "carcinoma preinvasivo" (Schiller, 1928) y "carcinoma superficial" (Meyer; 1930) fueron sustituidos por el término CIS (Schottlander y cols.; 1912 y Broders, 1932).

En 1943, G. Papanicolau, descubrió un grupo de frotis vaginales difícilmente clasificables, que "constantemente contenían células atípicas, no características actualmente de malignidad, pero tan parecidas a las células malignas que han sido seguidas con gran interés por algún tiempo: ¿Puede ser que se trate de incipientes cambios malignos?".

Estas células alteradas y su patrón histológico fueron descritas por numerosos investigadores como “epitelio atípico”, hiperactividad de células basales, anaplasia, metaplasia precancerosa, metaplasia atípica, discariasis e hiperplasia atípica epitelial; otros autores utilizaron métodos como “inquietos” y leucohiperkeratosis.

En los años 50 se atribuyó a la paridad el carácter de factor de riesgo. Bonilla señala como en un estudio realizado en Heidelberg sobre 3.430 cánceres de cérvix, la incidencia era tres (3) veces más baja en las nulíparas y el riesgo aumentaba con el número de hijos, siendo el doble el de una gran múltipara que el de una primípara.

En los años 60 y 70 del pasado siglo aparecieron trabajos en los que se demostraba una relación entre las infecciones de transmisión sexual y la oncogénesis cervical.

Desde Naguib en 1966, se comienza a señalar la relación entre el consumo de tabaco y el cáncer de cuello.

En 1971, Herbst comunicó la relación entre la administración de DES durante el embarazo y la aparición de adenocarcinoma de células claras del cuello en las hijas.

Singer en 1982, encontró una incidencia significativamente elevada de fenotipos con deficiencia de alfa I antitripsina en caso de CIN y cáncer invasivo.

En un estudio multicéntrico coordinado por la OMS en el que participaron 11 países, se llegó a la conclusión de que los anticonceptivos

orales aumentan el RR en 1,19. Este estudio, al igual que otros muchos, ha sido criticado por la imposibilidad de eliminar los factores de confusión relacionados con la sexualidad.

Estudios realizados por Smith y cols., y por Li y cols., demostraron que la incidencia de cáncer cervicouterino era mayor entre las mujeres cuyos maridos padecían un cáncer de pene o infección por VPH.

Según los datos aparecidos en el metaanálisis publicado por De Sanjosé (Carreras, Xercavins, Checa y cols.; 2007), se observa un pico de prevalencia del VPH justo al inicio de la actividad sexual, que alcanza el 70% de los casos; en la segunda década de la vida, se estima una prevalencia del 20-25% y disminuye considerablemente a partir de los 35 años, manteniéndose estable en valores próximos al 5%.

1.6.2 Factibilidad y financiamiento

La realización de la presente investigación, se considera factible, por cuanto se disponía del área física para tal fin; en este caso la institución hospitalaria, representada por el Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”, ubicado geográficamente en la parroquia El Carmen, Municipio Simón Bolívar, Estado Anzoátegui. Dicho centro hospitalario, en su condición de universitario, cuenta con postgrado en la especialidad de Ginecología y Obstetricia, hecho que representa una fortaleza para la consecución del proyecto de investigación; al contar con una biblioteca general y biblioteca propia del postgrado, conectadas a Internet, se facilita la búsqueda de la información documental-bibliográfica; además, de contar con personal

médico especializado en el tema, lo que se traduce en un invaluable aporte de conocimientos e información autorizada sobre el estudio a realizar.

Es importante además, resaltar el importante apoyo recibido por el personal del archivo de registros médicos de dicho hospital, para el proceso de revisión de las historias clínicas de la población objeto del estudio.

Otro factor importante que posibilitó la realización de la investigación, fue que el tiempo requerido para la realización de la misma, estuvo disponible por parte de la autora de la investigación.

En cuanto al financiamiento se refiere, es de destacar que en su totalidad fue cubierto por la autora, cuyos costos totales estuvieron dentro de su capacidad financiera.

1.6.3 Alcance y limitaciones

Para el desarrollo de esta investigación se realizó un estudio retrospectivo descriptivo mediante la revisión de las historias clínicas de mujeres atendidas en la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” de Barcelona, Estado Anzoátegui, para el periodo 2009 a 2012; con la finalidad de establecer la relación causal del VPH y cofactores de riesgo en la oncogénesis de cuello uterino. Se consideraron para el análisis, los resultados de las citologías y biopsias, realizadas a mujeres sexualmente activas, con reporte de algún tipo de lesión premaligna o cáncer de cuello uterino.

Tomando en cuenta que la investigación se realizó en un hospital Tipo IV, dependiente del Ministerio del poder Popular para la Salud, es conocido

el hecho de que en dicho centro hospitalario no sólo se atienden a pacientes de este estado, sino que además por ser de alta jerarquía, tiene un área de influencia más extensa y recibe pacientes de los estados Sucre, Monagas, Nueva Esparta, Bolívar, Delta Amacuro y Guárico; por lo cual, los resultados obtenidos de este estudio, serán de útil aplicabilidad en las ya mencionadas áreas geográficas.

En el curso de la investigación se presentaron obstáculos que entorpecieron el desarrollo normal del proceso, lo que ameritó la implementación de mecanismos alternativos y/o realizar algunos cambios en la forma de la investigación pero no en su fondo, permitiendo así salir adelante con el estudio, y las limitaciones no perjudicaron finalmente la seriedad y calidad de la investigación hasta lograr su culminación.

La principal limitante del estudio fue que al realizar la revisión de las historias clínicas, se pudo evidenciar que en muchas de éstas no estaba registrada la totalidad de los datos sociodemográficos, psicobiológicos; y de los antecedentes ginecoobstétricos (por ejemplo **la sexarquia**, dato de gran valoración para la investigación, no estuvo reflejado en la mayoría de las historias clínicas, por lo que no pudo ser valorado para el análisis), patológicos personales y familiares de importancia para el estudio. **En ningún caso, apareció reporte de colposcopia** en las historias, aparentemente por la inexistencia en la consulta desde hace varios años del equipo utilizado para tal fin, impidiendo establecer la relación entre los hallazgos colposcópicos con la patología objeto de estudio; sin dudas, método diagnóstico de relevancia en patología cervical.

Entre otras limitaciones encontradas se señalan:

1. El cierre temporal (aproximadamente 45 días) de las bibliotecas del Hospital “Dr. Luis Razetti” y “Luis García Pellisier” del Núcleo Anzoátegui de la UDO, durante el periodo vacacional agosto-septiembre, limitando la búsqueda de información bibliográfica referente a investigaciones similares en nuestro medio, a los efectos de conformar los antecedentes de la investigación y contar con criterios de juicio comparativos para la discusión de los resultados.

2. Complicaciones del estado de salud de la autora de la investigación.

1.6.4 Definición de términos básicos

Cáncer de cuello uterino: Es un desarrollo anormal de las células del cuello del útero; es decir, de la parte de éste que se abre a la vagina. Es un proceso por el cual las células comienzan a sufrir un desarrollo anormal y a crecer sin control. En principio se producen lesiones precancerosas que pueden tardar años en dar lugar al cáncer cervicouterino. El cáncer de cuello uterino puede definirse como una alteración neoplásica, caracterizada por la proliferación celular incontrolada y persistente en una o varias áreas del epitelio exocervical, o en menor frecuencia en el endocervical. Por lo general, se origina en la unión escamo-columnar del cuello uterino, por lo común de estirpe epidermoide y con menor frecuencia del tipo adenocarcinoma; generalmente se desarrolla a partir de lesiones previas en las que se identifican células displásicas, y con gran frecuencia se asocia a infección por VHP (Cox. T.J., y cols., 1995).

Cofactores de Riesgo: Aunque muchas mujeres contraen infecciones cervicales por el VPH, la mayoría de éstas no progresan a cáncer cervicouterino. Por lo tanto, es probable que otros cofactores intervengan en el proceso patológico. En este sentido, se han establecido tres grupos de cofactores potenciales, a saber: a) medioambientales o exógenos, incluyendo anticonceptivos hormonales, hábito tabáquico, paridad e infecciones por otras enfermedades de transmisión sexual; b) virales, como infección por tipos específicos, coinfección con otros tipos de VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral, y c) del huésped, incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y otros relacionados con la respuesta inmunitaria.

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC): En el First International Congress of Exfoliative Cytology (Viena, 1961) se intentó alcanzar una definición aceptable cito-histológica de la neoplasia cervical, lográndose un acuerdo en enero de 1962, definiéndola como “todo epitelio escamoso situado en la superficie o en las glándulas que muestran alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza el NIC. Dichas alteraciones pueden ser de distintos grados, a veces tan profundas que resultan indiferenciables del NIC; y según su intensidad se clasifican en leves, moderadas o graves”.

La NIC, por tanto, se define como un espectro de epitelios escamosos anormales que comprenden desde epitelios con ausencia total de diferenciación (se corresponderían con el concepto clásico de displasia leve) hasta epitelios con ausencia total de diferenciación situados en la superficie o rellenos de glándulas pero sin invasión (los que se corresponderían con el concepto clásico de CIS) (Richart R., 1973).

Virus del Papiloma Humano (VPH): El VPH representa una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes, aunque todavía poco conocida. La familia de los VPH cuenta con más de 200 genotipos, con más de 100 variantes o subtipos que, en relación con su patogenia oncológica se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. El paradigma de los primeros lo constituyen los VPH de tipo 16 y 18; y el de los segundos, los VPH de tipo 6 y 11.

Los VPH son virus pequeños compuestos por una doble cadena de ADN circular, de aproximadamente 8000 pares de bases, envuelta por una cápside protéica icosaédrica (Carreras, Xercavins, Checa y cols.; 2007).

Los papilomas virus humanos pertenecen al género papiloma virus de la familia papovaviridae; son virus pequeños sin envoltura, de 55_{nm} de diámetro con cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros que envuelven un género de ADN circular bicatenario. Los viriones contienen por lo menos dos proteínas de cápside, de las cuales la mayor constituye el 80% del virión por peso y tiene un peso molecular de aproximadamente 56.000. Se han caracterizado y numerados por orden de descubrimiento más de 200 serotipos, en base al grado de homología entre sus moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Son específicos de especie y de tejidos, aunque comparten un antígeno común de género. (Rivero J., 2002).

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Biología del epitelio del cuello uterino

El cuello uterino es la porción inferior del útero. Su tamaño en relación con el cuerpo uterino varía a lo largo de la vida de la mujer. Al nacer, la proporción cuerpo-cuello es prácticamente de 1:1, pero a medida que la niña crece el cuerpo uterino va aumentando. Hasta que en la vida adulta la proporción es de 4:1.

El cérvix constituye la parte más distal del útero, separado del cuerpo uterino por la unión fibromuscular o istmo que corresponde al orificio cervical interno (OCI), el cual delimita los tejidos musculares del cuerpo o miometrio, y fibroso–conectivo del cérvix. La inserción de las cúpulas vaginales permite identificar una porción supravaginal y otra intravaginal del cuello (“portio” o exocervix).

La porción intravaginal, recubierta por el ectocérvix puede observarse directamente con la ayuda de valvas o espéculos. El canal cervical, mediante el cual se comunica la vagina con la cavidad uterina, está a su vez recubierto por el endocérvix. El canal cervical está delimitado por abajo por el orificio cervical externo (OCE) y por arriba por el orificio cervical interno (OCI), estrechamente relacionado con el istmo uterino. Se distinguen un OCI anatómico y un OCI histológico: el primero está por encima y se reconoce porque forma una pequeña estrangulación que delimita la cavidad uterina de la del canal cervical; el histológico se sitúa en el límite entre el epitelio endometrial y el endocervical. Ambos orificios están separados por muy

pocos milímetros; esta zona corresponde al tránsito del miometrio del cuerpo uterino al fibroconjuntivo y muscular del cuello, y que constituye el istmo uterino. El ectocérvix está recubierto por un epitelio poliestratificado semejante al que recubre la vagina, y el endocérvix por una sóla capa de células epiteliales cilíndricas alargadas.

2.2 Patogenia de la neoplasia intraepitelial cervical

A partir de estudios cuidadosamente ejecutados que utilizaron sólo exámenes citológicos y colpomicoscópicos para el diagnóstico y seguimiento, Richard y Barron (1969) llegaron a la conclusión de que la displasia y el carcinoma in situ no son fundamentalmente diferentes, sino que presentan un espectro de cambios intraepiteliales del cuello que ellos denominaron “neoplasia intraepitelial cervical” (NIC). El grado de la lesión sólo es relevante en cuanto a que la NIC de bajo grado generalmente tarda más tiempo en progresar hasta el carcinoma que las lesiones de grado mayor. Sin embargo, el tiempo de tránsito desde la NIC hasta el cáncer invasor es impredecible en forma individual; la NIC puede atravesar o no todo el espectro de cambios intraepiteliales antes de que se produzca la invasión.

El conocimiento exacto de la anatomía y la fisiología del cuello uterino es fundamental para comprender la patogenia de la neoplasia cervical y los principios del examen de detección, la colposcopia y el tratamiento. De particular importancia es la zona de transformación, porque aquí se desarrolla de 80 a 85% de las lesiones epidermoides precancerosas o cancerosas del cuello uterino. La zona de transformación es el área del cuello uterino donde ocurre una transformación del epitelio cilíndrico a pavimentoso. Este proceso se denomina metaplasia pavimentosa y suele

iniciarse cuando el epitelio glandular se expone a la acidez vaginal. Durante muchos años se pensó que el epitelio cilíndrico se limitaba al endocérvix hasta que éste sufría eversión hacia el exocérvix (ectocérvix), a través de un proceso activo estrógeno dependiente en la pubertad. De ahí que el epitelio glandular sobre el exocérvic se denomina ectropión.

La unión escamocilíndrica es la línea donde el epitelio escamoso se encuentra con el epitelio cilíndrico. Cuando se produce la metaplasia pavimentosa, la unión escamocilíndrica original se transforma en el límite entre el epitelio pavimentoso y el metaplásico, y entonces es reconocible sólo por reparos tales como los orificios glandulares persistentes o los islotes del epitelio cilíndrico que requieren la ayuda de un diagnóstico de magnificación.

La metaplasia escamosa es un proceso fisiológico que da lugar al desarrollo de epitelio escamoso nuevo y una zona de transformación típica. El epitelio metaplásico maduro parece tener bajo riesgo de desarrollar un cáncer epidermoide, mientras que el epitelio metaplásico inmaduro parece ser más vulnerable a patógenos como el VPH.

Hasta ahora se consideraba que la transición era brusca, pasándose de un tipo de epitelio a otro sin zona intermedia. Hoy día sabemos que no es así, y que lo más frecuente es que exista una zona de transición con una extensión que va desde menos de 1mm hasta 13mm. Fluhmann encontró esta zona de transición en el 73% de las mujeres adultas, en el 88% de las menopáusicas y en el 54% de las recién nacidas. En esta zona y en sus proximidades es donde se producen frecuentes fenómenos de transformación del epitelio cilíndrico en epitelio pavimentoso, proceso que ha recibido diversas denominaciones y que hoy conocemos habitualmente como

metaplasia escamosa. Este fenómeno debe ser considerado como normal y se produce en casi todas las mujeres varias veces a lo largo de la vida.

2.3 Neoplasia intraepitelial cervical y carcinoma in situ

2.3.1 Origen

Como hemos visto, en la mujer, y de forma más acentuada en las jóvenes existe, de forma fisiológica, la invasión por tejido endocervical de una zona más o menos extensa del exocérvix que, mediante un proceso de reepitelización o prosoplasia, se repara siendo sustituida por un epitelio poliestratificado exactamente igual que el originario. En ocasiones, el proceso de reparación se altera, de tal forma que el epitelio escamoso que se origina no es normal, y se produce una alteración de la arquitectura del epitelio y de las características de las células que lo constituyen. Estas modificaciones epiteliales pueden tener un carácter benigno o maligno.

La metaplasia escamosa, es el origen más frecuente. El límite entre los dos epitelios del cérvix, escamoso y cilíndrico, constituye la unión escamo cilíndrico, cuya topografía varía a lo largo de la vida. En la adolescencia y en el primer embarazo, por estímulos hormonales, esta unión se desplaza fuera del OCE, quedando en contacto el epitelio cilíndrico con la vagina y desencadenándose una serie de estímulos sobre él, que condiciona la puesta en marcha del proceso de la metaplasia escamosa.

El pH ácido es uno de los estímulos más importantes, pero probablemente existen otros estímulos, entre ellos los vehiculizados por las relaciones sexuales. Este proceso biológico se inicia con la aparición de células de reserva o subcilíndricas, originadas a partir del epitelio cilíndrico,

que proliferan, se estratifican y producen la metaplasia escamosa; ésta en la mayoría de los casos evoluciona hasta un epitelio escamoso normal, pero en algunas circunstancias, por estimulación aún no bien conocida, se producen alteraciones de la normal maduración y/o diferenciación, y se origina una neoplasia intraepitelial.

Más raramente, la neoplasia intraepitelial se origina a partir del epitelio escamoso original. En estos casos ocurre a partir de una hiperplasia atípica de células basales, en las que, a diferencia de la hiperplasia simple, las capas basales atípicas están claramente delimitadas de las capas superficiales normales.

Frecuentemente, el epitelio escamoso anormal, si bien puede calificarse de epitelio patológico, no reúne las características del epitelio canceroso. A estas lesiones se les ha dado varias denominaciones, como epitelio atípico, metaplasia escamosa, aplasia, hiperactividad de células basales, discariosis y disqueratosis, pero la que más aceptación ha tenido ha sido la displasia.

Según se definió en el I Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena en 1961, se denomina displasia a los “epitelios poliestratificados que asientan en la superficie o en las glándulas, con alteraciones en la diferenciación que no llegan a ser tan intensas como en las del carcinoma in situ”. Como puede deducirse, la displasia no es una entidad precisa, de tal forma que, en ocasiones, lo que para un patólogo es una displasia grave para otro es un carcinoma in situ. Aunque RICHART lo propuso en 1967, posteriormente en el III Congreso Mundial de Patología Cervical y Colposcopia celebrado en Orlando en 1978 se aceptó, que la alteración fundamental es la ausencia de diferenciación de sus elementos

constituyentes y según la proporción de células indiferenciadas se establece una clasificación.

2.3.2 Nomenclatura

Durante los últimos años se han usado diversas nomenclaturas citológicas para denominar las lesiones escamosas cervicales, que han ido cambiando en relación con el incremento de conocimientos morfológicos, evolutivos, etiológicos y carcinogénicos. Por otro lado, y exceptuando la clasificación numérica de Papanicolau, la clasificación citológica ha ido siempre ligada de forma estrecha a la clasificación histológica.

Ya en 1910, se hablaba de “cáncer incipiente”, o “carcinoma temprano”, para designar los cambios que se observan en el epitelio adyacente al carcinoma invasor. En 1932 se empleaba ya el concepto de “carcinoma in situ”, “carcinoma epitelial no invasor” o “enfermedad de Bowen del cuello del útero”.

La progresiva introducción de la citología y la biopsia sistemáticas demostró que el espectro de anomalías intraepiteliales no se limitaba al carcinoma in situ. En 1949, Papanicolau acuñó los términos “displasia en histopatología” y “discariosis en citopatología” para designar estos cambios. En 1961, en el I Congreso Internacional de Citología de Viena, se acordó que los términos para designar mitológicamente las tres lesiones cervicales mayores serían “carcinoma invasor”, “carcinoma in situ”, y “displasia”. Posteriormente, la displasia se subdividió en leve, moderada y grave.

Esta clasificación, aplicable tanto en citología como en histología, presentaba dos grandes problemas:

a) Grandes dificultades para distinguir la displasia grave del carcinoma in situ, y, b) La idea que el carcinoma y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes. Para intentar resolver este problema, se propuso el término de “neoplasia intraepitelial cervical”

Richart, en 1967, acuñó la expresión “neoplasia intraepitelial cervical” (NIC) aunque son más conocidas las siglas CIN, que corresponden a las iniciales del nombre en inglés (cervical intraepithelial neoplasm). Esta denominación incluye todas las lesiones, displasias y carcinoma in situ, admitiéndose que no son si no etapas del espectro de una misma lesión. Cuando el proceso de reparación se aparta de la normalidad, el epitelio ha emprendido un camino que puede llevar hasta un cáncer invasor. Ello no supone que necesariamente vaya a terminar siéndolo, puesto que muchas de estas lesiones son reversibles; pero hay que tener en cuenta que a veces esas lesiones progresan, lo que depende de factores que hoy en día aún se nos escapan. El considerar las displasias y el carcinoma in situ como formas de un mismo proceso patológico es importante tanto desde el punto de vista histológico como clínico: así, para el patólogo es sencillo diagnosticar una neoplasia intraepitelial y la subjetividad sólo influye en la estimación de su gravedad; mientras que, cuando se admite el término de displasia, la subjetividad puede influir en que el diagnóstico sea de una lesión benigna o maligna. Este concepto pone al clínico en guardia en cuanto a la conveniencia de tratar estas lesiones y, sobretodo, la necesidad de controlarlas en el tiempo para evitar su progresión.

Según su gravedad se admiten tres tipos de NIC:

1. NIC I. Equivale a la displasia leve. Desde el punto de vista histológico se caracteriza porque las anomalías nucleares no son muy intensas, se localizan preferentemente en la capa basal y en el tercio inferior del espesor

del epitelio. Las mitosis son poco frecuentes y localizadas también en el tercio inferior. Los dos tercios superiores del epitelio muestran una buena diferenciación.

2. NIC II: Corresponde a la displasia moderada. Las anomalías nucleares son más importantes que en la NIC I y afectan a células de zonas más altas del epitelio. Las mitosis son más abundantes, algunas de ellas anormales, y se localizan en los dos tercios inferiores. El tercio superior del epitelio muestra una buena diferenciación y maduración.

3. NIC III. Se equipara a la displasia grave y al carcinoma in situ. Presenta marcadas anomalías nucleares en todo el espesor del epitelio, con mitosis a todos los niveles. La maduración y diferenciación celular están ausentes de todo el epitelio, aunque excepcionalmente el tercio epitelial superior puede conservarlas.

Esta clasificación de NIC (CIN) en tres grados, que se ha llamado teoría de las tres etapas, no está exenta de críticas, sobre todo por parte de los patólogos.

Al afirmarse la gran importancia del papiloma virus en la etiología del cáncer escamoso del cuello y luego de la introducción de la clasificación citológica "BETHESDA SYSTEM" en 1988, una nueva clasificación, eludiendo el término neoplasia y trasladando a la histología la terminología citológica.

En la conferencia de consenso celebrada en Bethesda se adoptó la teoría de las dos etapas; esta tiene como fundamento un sistema binario de clasificación citológica de las lesiones, denominándose lesiones

intraepiteliales escamosas (LIE), (SIL, del inglés squamous intraepithelial lesion) de bajo o alto grado (L-SIL ó H-SIL). Según ésta, las anomalías epiteliales se dividen en dos grupos:

Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIE-BG), (se equiparan a los términos displasia leve o NIC I) se relaciona con cambios de un grupo de VPH heterogéneo (6 u 11, y a veces 16), que produce una lesión cuya evolución es impredecible. Suelen ser diploides o poliploides.

Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado (LIE-AG), aneuploides, (corresponde a la displasia moderada o NIC II, y displasia grave/carcinoma in situ o NIC III), y contienen tipos de VPH de riesgo medio y elevado (generalmente 16), siendo su comportamiento el de las lesiones precursoras.

En Estados Unidos de América, esta teoría de las dos etapas ha sido acogida con gran entusiasmo, sobre todo por los clínicos, porque con ella se puede soslayar el problema del manejo del CIN II y III, ya que en ambas habría que adoptar una conducta similar. Posteriormente, se celebraron en Bethesda dos nuevas conferencias de consenso; una en 1991 donde se hicieron algunas modificaciones; y se actualizó en 2001, donde se establecen nuevas recomendaciones en cuanto a la conducta a seguir según las lesiones sean diagnosticadas por citología o por biopsia. Además la clasificación de Bethesda incorpora recomendaciones para la elaboración del informe citológico.

Este sistema pese a que no ha sido adoptado en todos los países, es el recomendado por la Sociedad Española de Citología.

La primera clasificación de Bethesda incluye otro grupo de casos, que no habían sido incluidos en clasificaciones previas. Son los llamados

ASCUS, término que significa Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Este término se introdujo para intentar acotar con mayor precisión las lesiones de bajo grado. La catalogación como un proceso de ASCUS debe realizarse por exclusión. Inicialmente, se interpretó que los cambios catalogables como ASCUS podían ser debidos a un proceso benigno pero intenso o bien a una lesión potencialmente grave. En la última clasificación de Bethesda (2001), se modificó la definición: “Alteraciones citológicas sugestivas de lesión intraepitelial, pero insuficientes cuantitativa o cualitativamente para un diagnóstico definitivo”; en consecuencia, la concepción inicial desaparece. La importancia del ASCUS reside en que en esta categoría subyace un número variable según las series pero en cualquier caso no despreciables de lesiones escamosas de alto grado.

2.3.3 Progresión

No es fácil calcular el tiempo de evolución de la NIC; es decir, el tiempo que necesita una NIC I para convertirse en NIC III y el que transcurre hasta la transformación en un carcinoma. Se ha calculado la duración basándose en la edad media registrada de cada una de estas lesiones y los datos así obtenidos varían, en función de las edades medias obtenidas en las diferentes estadísticas. Así el tiempo de progresión desde una NIC I a NIC III sería 7 años para unos (Fidler, 1970).

Mientras que otros autores lo consideran más corto, 4 años (Richart y cols., 1969), o incluso 2-3 años.

El tiempo que transcurre desde el inicio de una NIC III hasta su transformación en un carcinoma micro invasivo está comprendido entre 5 y 10 años.

2.4 Historia natural y progresión del cáncer invasor

En la historia natural del cáncer de cuello uterino se admite que comienza siendo una enfermedad local, en principio limitada al espesor del epitelio. Un porcentaje difícil de determinar regresa y otro progresa a cáncer microinvasor; después, pasaría a ser un cáncer invasor clínicamente oculto y, posteriormente, a la forma sintomática para terminar causando la muerte de la mujer. A cada una de estas etapas se le puede dar una duración aproximada, estimándose que desde que el tumor comienza a ser microinvasor hasta la muerte de la paciente transcurren aproximadamente unos 12-13 años.

La extensión se produce por dos mecanismos: por continuidad (invadiendo los tejidos vecinos) y por difusión (vía metastásica).

Extensión por continuidad: El crecimiento del tumor, cuando sobrepasa los límites del cuello, suele afectar a la vagina, pudiendo invadirla hasta su tercio inferior. El crecimiento en profundidad produce la invasión de los parametrios, y más tarde puede invadir la vejiga y el recto. La invasión de los parametrios se hace no sólo por invasión directa, sino también por vía linfática. La propagación hacia el endometrio es poco frecuente y sólo se da en los casos muy avanzados.

Extensión por difusión: Se produce preferentemente por vía linfática, por la que tiene una especial afinidad, siendo muy rara la propagación por vía hemática. La propagación por vía linfática se hace por embolización y excepcionalmente por invasión continuada de su luz.

Existe una relación entre el tamaño del tumor y la incidencia de metástasis ganglionares; pero tumores pequeños, de un 10% del tamaño del cuello, dan ya metástasis en casi el 20% de los casos.

2.5 Epidemiología

El cáncer de cérvix es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la mujer. Su frecuencia varía de unos países a otros, y así, por ejemplo, en algunos países sudamericanos y en la India es el cáncer más frecuente en la mujer, mientras que en los países industrializados ocupa el quinto lugar después del de mama, pulmón, gastrointestinal y endometrio.

La frecuencia varía también con la raza, de manera que en las mujeres negras americanas la incidencia es el doble que en las blancas. También se ha señalado una baja prevalencia en las mujeres judías. No obstante, más que el factor racial desempeñan un papel importante el status socioeconómico y los hábitos sociales.

En las últimas décadas se ha observado una disminución del cáncer de cérvix invasivo en la mayoría de los países industrializados. Por el contrario, es mucho más frecuente el diagnóstico del cáncer intraepitelial. Este hecho se atribuye, fundamentalmente, a los métodos de diagnóstico precoz y a los cambios en los hábitos sexuales.

La edad media de aparición del cáncer de cérvix invasivo son los 54 años, pero en las últimas décadas se ha hecho más frecuente en mujeres jóvenes. Expresión de este hecho es la evolución de la mortalidad por cáncer cervicouterino en Inglaterra y Países de Gales entre las mujeres con edad comprendida entre 20 y 34 años. El carcinoma in situ de cuello uterino aparece hacia los 35 a 40 años y antecede al cáncer cervical invasor en aproximadamente 10 años. Las displasias de grado menor suelen diagnosticarse alrededor de los 25 a 30 años de edad. No obstante, en todos los demás aspectos, la epidemiología de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino es bastante similar al carcinoma cervical invasor y respalda el concepto de que las dos lesiones son fases diferentes de la misma enfermedad. Hay que destacar que la frecuencia del adenocarcinoma, que representa entre el 5 y 10% de todos los cánceres de cuello, en algunos países industrializados está aumentando.

Actualmente está bien establecido que el riesgo de neoplasia del cuello uterino de una mujer se relaciona con su conducta sexual. La asociación de neoplasia cervical con edad temprana del primer coito sugiere que el epitelio del cuello uterino sería particularmente vulnerable a los carcinógenos durante la adolescencia. Se piensa que la razón es el reemplazo fisiológico del epitelio glandular cervical por epitelio pavimentoso (metaplasia pavimentosa), proceso particularmente activo durante la adolescencia.

De igual manera, se ha logrado establecer que aquellas mujeres con múltiples compañeros sexuales tienen mayores probabilidades de estar expuestas a un carcinógeno transmitido sexualmente. Por otra parte, se ha observado que la mayor parte de las ITS conocidas, incluidas la sífilis, la gonorrea y las causadas por tricomonas y chlamidia eran más comunes en mujeres con neoplasia de cuello uterino, pero no se ha establecido una

relación causal muy directa para ninguna de éstas. No obstante, existen considerables evidencias que relacionan la infección por virus del herpes simple y por el virus del papiloma humano.

Si la neoplasia de cuello uterino es causada por un agente infeccioso de transmisión venérea, se podría anticipar un riesgo reducido entre las mujeres que utilizan métodos anticonceptivos de barrera, como el diafragma y el condón. Aunque varios estudios sugieren que esta relación existe, otros no han sido concluyentes.

En un estudio sobre la displasia y carcinoma del cuello uterino en mujeres que referían haber tenido solamente una pareja sexual, el riesgo relativo se eleva con el número de parejas que comunicaban los esposos. Los esposos de mujeres afectadas también tenían mayor probabilidad de haber padecido una ITS, haber tenido contacto íntimo con prostitutas y haber tenido relaciones extramatrimoniales. Se ha observado que si la primera esposa de un hombre desarrolla cáncer cervical, su esposa posterior puede correr un riesgo elevado; por lo que los antecedentes sexuales de cada pareja masculina deben tener gran importancia y también podrían explicar la incidencia del cáncer cervicouterino en ciertos grupos de individuos.

Las neoplasias cervicales son más frecuentemente encontradas en mujeres inmunosuprimidas con HIV que en el resto de la población general, siendo el estado de inmunosupresión un importante cofactor.

Otros de los factores que han merecido especial atención son el uso de anticonceptivos orales y el hábito tabáquico: con respecto al primero no existen datos concluyentes, sin embargo ha podido establecerse un riesgo

aumentado en aquellas pacientes que frecuentemente fuman 20 o más cigarrillos al día.

2.6 Diagnóstico

Cuando el cáncer es invasor y se trata de un estadio avanzado, su diagnóstico suele ser fácil. La clínica llevará a realizar una exploración y, al visualizar el cuello con valvas y/o espéculos, se observará una lesión más o menos extensa que debe biopsiarse. En los casos de carcinoma endocervical el cuello en tonel orientará el diagnóstico; muy posiblemente, al ser exprimido con las valvas del espéculo muestre un tejido esfacelado, que se estudiará histológicamente. En cualquier caso se procederá al legrado endocervical, porque el diagnóstico definitivo, como en cualquier cáncer debe ser histológico.

No obstante, la prioridad en el diagnóstico de cáncer de cérvix debe ser, hacerlo en la fase de NIC, o cuando la invasión es muy incipiente. De ello se ocupa el diagnóstico precoz.

El **diagnóstico precoz**, constituye uno de los capítulos más importantes de la oncología ginecológica. Varias instituciones internacionales, como la OMS, la FIGO y la Unión Internacional contra el Cáncer, se han ocupado ampliamente del asunto y han dado las pautas en las que debe basarse.

En primer lugar, el diagnóstico precoz del cáncer de cuello tiene que plantearse bajo el supuesto de que las mujeres que padecen este tipo de tumor en un estadio precoz están asintomáticas, es decir, son mujeres que se sienten "sanas". En segundo lugar, para que sea eficaz debe realizarse a

toda la población susceptible de padecer este tipo de tumor, lo cual obliga a la identificación de grupos de riesgo. Una vez identificada la población de riesgo, el diagnóstico precoz se hará utilizando como primer escalón en la posible secuencia de pruebas la citología vaginal (ver definición de términos básicos) y la inspección del cuello.

La citología (exfoliativa): es una técnica de estudio basada en el examen de la morfología celular de los diferentes tejidos (Usandizaga y de La Fuente; 2010).

La citología o frotis de Papanicolaou, consiste en la toma de muestras del exocérvix y del endocérvix, su extendido, fijación y posterior estudio para evidenciar cambios morfológicos celulares sugestivos de lesión.

La citología exfoliativa del cuello uterino está basada en el estudio microscópico de las células procedentes del epitelio de revestimiento, que pueden obtenerse por la exfoliación espontánea (frotis vaginal) o por raspado (frotis cervical); las células atípicas sufren una pérdida de adhesividad que favorece su mayor descamación.

Como ya se ha señalado, ha tenido un impacto fundamental sobre la incidencia y el índice de mortalidad por cáncer cervical, siendo su principal finalidad la detección y erradicación de lesiones preinvasoras. Una de las mayores fuentes de preocupación para los médicos la constituye la variable terminológica empleada, que ha dado como resultado la falta de significado en cuanto a su repercusión clínica. En un intento por aclarar la variada terminología, se desarrolló en 1988, el Sistema Bethesda. Aunque éste se ha empleado en un número cada vez mayor de laboratorios, muchos se han preguntado si supone una mejoría real sobre el antiguo sistema descriptivo.

Varias de las recomendaciones del citado sistema tienen un impacto fundamental sobre el tratamiento clínico.

En cuanto al intervalo de realización del examen, en noviembre de 1.987 la American Cancer Society recomendó que todas las mujeres que son o han sido sexualmente activas se efectúen un examen de Pap y un examen pelviano anual. Después de haber presentado tres o más exámenes anuales satisfactorios consecutivos se pueden realizar con menor frecuencia de acuerdo a criterio del médico, el tercer resultado negativo reduce el riesgo de padecer un NIC III de 12 a 4% (15,16).

La tasa de error (tasa de falsos negativos) del examen de Pap varía entre 15 y 30% en la mayoría de las series. Los fallos de interpretación del laboratorio son responsables de un tercio de los errores, la mayoría se deben a errores en la toma de la muestra.

Como la citología no es una prueba diagnóstica concluyente, debe ser complementada con otros procedimientos, tales como la colposcopia.

La colposcopia. Es un método de exploración del cuello de un gran valor en el diagnóstico precoz del cáncer de cuello.

Con la llegada de la colposcopia se ha aceptado generalmente un esquema y un plan de tratamiento conservadores para la paciente con una prueba de Pap anormal. Este resulta especialmente decisivo cuando los hallazgos del curetaje endocervical son positivos, aunque la lesión sea completamente visible.

La coloscopia, fue introducida por Hinselmann en 1.925 (Hamburgo, Alemania) como resultado de sus esfuerzos por idear un método práctico de exploración más minuciosa y exhaustiva del cuello uterino. Él y otros investigadores de su época creían que el cáncer cervical comenzaba como pequeños nódulos del epitelio superficial y que, mejorando la iluminación y ampliando la imagen, estas lesiones podían ser detectables.

La popularidad del método ha aumentado tras el descubrimiento de la fase científica de la mayoría de los cambios morfológicos y la aceptación de una terminología lógica y simplificada para determinar dichos cambios.

La coloscopia se basa en el estudio de la zona de transformación. La exploración de la zona de transformación es clave en el examen colposcópico, ya que casi todos los cánceres se originan en esta zona de tránsito escamocolumnar del epitelio, donde con frecuencia se produce la transformación del epitelio cilíndrico en poliestratificado. Cuando existe NIC esta zona adquiere unas características bastante típicas que tienen una alta correlación con los datos histológicos. El amplio intervalo y variedad de hallazgos colposcópicos otorgan a este método la categoría de ciencia.

El colposcopio es un instrumento binocular con una distancia focal funcional de 300 mm y una fuente luminosa coaxial que permite la inspección estereoscópica del cuello uterino bajo magnificación. Un filtro verde es útil para enfatizar los patrones vasculares porque brinda a los vasos rojos un color negro contra un fondo verde pálido. En primer lugar se expone totalmente el cuello uterino y se le limpia con un hisopo con solución fisiológica, luego se examina cuidadosamente primero sin filtro verde y luego con él; se aplica liberalmente solución de ácido acético al 3-5% de esta forma se consigue precipitación y eliminación del moco cervical y, como efecto

principal, edema nuclear lo que conduce a opacificación del epitelio que contiene áreas de alta densidad nuclear. El epitelio metaplásico escamoso inmaduro y el epitelio displásico se tornan blancos en 1 a 2 minutos logrando detectar un número adicional de casos después de la aplicación del ácido. Algunos colposcopistas completan el examen aplicando solución yodada al cuello uterino; este tiñe de pardo oscuro el epitelio normal con contenido de glucógeno; los otros epitelios se mantienen pálidos.

La biopsia. El pre-requisito más importante para los métodos de terapia de consultorio es establecer un diagnóstico tisular de biopsia. Cuando ésta se realiza bajo el control colposcópico, se pueden obtener muestra de tejido del área de aspecto más anormal de cada lesión por separado, lo que conduce a una evaluación precisa de la patología subyacente (23). Ni las biopsias múltiples al azar, ni las biopsias cervicales sistemáticas de cuatro cuadrantes, inclusive cuando se realicen luego de una tinción con yodo, son suficientemente precisas como para descartar la presencia de invasión.

Dado que la neoplasia intraepitelial es una lesión superficial, el objetivo del procedimiento de biopsia es extirpar un trozo superficial de tejido que incluya el epitelio y algo de estroma subyacente, que se logra más fácilmente con una pinza para biopsia de mandíbula levemente cuadrada (Kevorkian). Se ha establecido que el trauma que origina en el tejido no tiene un efecto significativo en la historia de la NIC (24).

El estudio histopatológico (biopsia) de la lesión es el que proporciona el diagnóstico de certeza, y al que hay que recurrir finalmente: suele hacerse a partir de una citología o colposcopia sospechosa, o en ocasiones, tras la observación directa de una lesión.

Curetaje endocervical. En general, se recomienda efectuarlo en la investigación de un extendido anormal de Pap para documentar que el canal endocervical está libre de epitelio neoplásico. Se ha cuestionado la necesidad de un curetaje endocervical sistemático cuando la lesión y la zona de transformación se limitan al ectocérvix. Sin embargo, todos los colposcopistas, a excepción de los más experimentados, confiarán más en el manejo conservador de la NIC si se sienten tranquilizados por un curetaje de canal negativo. Éste suele realizarse con una cureta de Kevorkian o Novak que poseen el diámetro necesario para ser introducidas en el canal sin dilatación previa del mismo.

El valor del curetaje endocervical se ha estudiado posterior a procedimientos terapéuticos, como escisión con asa o uso de láser y se ha llegado a la conclusión de que la recolección de células endocervicales no se ve alterada.

Conización diagnóstica. La mayoría de las mujeres con extendido de Pap anómalos pueden ser tratadas en el consultorio. La necesidad de una conización diagnóstica surge cuando la colposcopia es positiva, existe una discrepancia importante entre citología y colposcopia y cuando se sospecha de un cáncer microinvasor. La presencia de una lesión obvia sugestiva de carcinoma invasor es una contraindicación absoluta para la realización del cono. La escisión completa de la lesión es un requisito fundamental para un diagnóstico exacto y al mismo tiempo constituye el tratamiento definitivo en algunas pacientes seleccionadas.

2.7 Papiloma y cáncer de cuello uterino

Sobre la base de los conocimientos adquiridos en los últimos años, la relación entre el cáncer de cuello uterino y la infección por Virus del Papiloma

Humano (VPH), ha alcanzado importante relevancia; por ello, se hará mención especial en el presente trabajo de investigación.

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por el VPH. La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el cáncer cervicouterino es, en realidad, una secuela a largo plazo de una infección persistente por cierto genotipo de VPH, un virus de transmisión primordialmente sexual. De esta manera, podemos afirmar que el cáncer de cuello uterino es el resultado final de una enfermedad venérea no resuelta. La implicación causal del VPH en el cáncer de cuello está revolucionando las opciones preventivas de que se disponía hasta ahora, ofreciendo una oportunidad única para introducir nuevas estrategias de prevención primaria y secundaria basadas en el VPH.

2.7.1 Patogenia de la infección por VPH

En cuanto al lugar de acción del VPH como posible factor etiológico, la gran mayoría de las NIC ocurren en la zona de transformación, ya que esta zona es particularmente susceptible; aunque un 3% de los casos pueden aparecer en el epitelio escamoso original del ectocérvix o en el epitelio glandular del endocérvix. Las células de reserva o las metaplasias parecen ser el blanco de la infección, al encontrarse en proliferación activa y expuesta al virus.

El VPH, penetra en las células del estrato basal expuestas a micro traumatismos, los viriones pierden su envoltura protéica y el genoma viral llega al núcleo de la células donde se establece en forma episómica.

Incubación: Si bien no se conoce el mecanismo exacto, se cree que el virus se replica en núcleos de las células basales, colonizándolas.

Fase activa: La colonización puede mantenerse como infección latente o dar lugar a células permisivas (maduras), en presencia de factores predisponentes (del huésped; VPH y cofactores), a una fase activa de expresión del virus, con una intensa vascularización, proliferación epitelial y crecimiento estromal, que va desde la infección subclínica a la clínica.

Respuesta del huésped: La inmunidad celular desempeña un papel fundamental en la defensa contra la infección VPH: el primer encuentro con el sistema inmunológico es en el epitelio donde la primera línea de defensa son las células de Langerhans intraepiteliales que activan los linfocitos T. La infección subclínica puede permanecer como tal, puede regresar en presencia de una buena respuesta inmunológica o avanzar hacia infección clínica. El periodo de incubación de la infección clínica, varía de acuerdo con los informes, entre tres semanas y ocho meses, con una media de tres meses.

2.7.2 Epidemiología y evolución natural de la infección por VPH

El VPH representa una de las ITS más comunes, aunque todavía poco conocida. La familia de los VPH cuenta con más de 200 tipos virales que, en relación con su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto o de bajo riesgo. El paradigma de los primeros lo constituyen los VPH de tipo 16 y 18 y el de los segundos, los VPH tipo 6 y 11. Las infecciones por tipos de alto

riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de las NIC, o de las LIE-BG. En una proporción menor, las infecciones por VPH de alto riesgo pueden progresar a LIE-AG, y a cáncer de cuello uterino. Algunos de los tipos virales de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones anogenitales. Una fracción importante de las infecciones por VPH es autolimitada, particularmente las que se asocian con variaciones morfológicas de tipo NIC I/II. Los VPH de tipo 6/11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles, denominadas verrugas genitales o condilomas acuminados. Ocasionalmente, las infecciones por VPH se transmiten de la madre al recién nacido abocando a infecciones de las vías respiratorias superiores y ocasionan una rara entidad clínica denominada papilomatosis laríngea recurrente (Carreras, Xercavins, Checa y cols., 2007).

2.7.3 Duración de la infección por VPH

La duración de la infección es un componente importante de la tasa de propagación de una ITS en la población, ya que las infecciones de mayor duración tienen un impacto potencialmente mayor. Las investigaciones longitudinales llevadas a cabo hasta la fecha han mostrado de forma consistente que la mayoría de las infecciones por el VPH detectadas mediante técnicas de hibridación molecular son transitorias, pasando a no ser detectables al cabo de 1-2 años. Las infecciones por tipos del VPH de alto riesgo parecen persistir durante más tiempo que las producidas por tipos de bajo riesgo. Entre los tipos de alto riesgo existe cierta evidencia de que el VPH 16 puede persistir durante más tiempo que los otros tipos.

La infección por el VPH en los hombres también parece tener una duración corta, y la mayoría de las infecciones no son detectables transcurrido un año, aunque se dispone de cierta evidencia de una mayor persistencia de infecciones masculinas de alto riesgo frente a las de bajo riesgo.

2.7.4 Incidencia

Las mujeres jóvenes presentan tasas elevadas de adquisición del VPH, aunque la influencia de la edad no está tan clara en los hombres. Varios estudios han comunicado incidencias acumuladas en mujeres del 40% o superiores después de tres años de seguimiento. Las tasas de infección por el VPH en mujeres jóvenes son altas después del inicio de las primeras relaciones sexuales completas (iniciación sexual) y se mantienen elevadas con cada nueva pareja sexual. Las tasas de incidencia son, generalmente, más altas para los tipos del VPH de alto riesgo, en particular el VPH 16, que para los de bajo riesgo. Las evidencias disponibles hasta la fecha sugieren que las tasas de incidencia son tan altas en los hombres como en las mujeres, con incidencias acumuladas que oscilan entre el 14 y el 21% transcurridos 6-8 meses de seguimiento.

2.7.5 Vías de infección

Los datos que hacen concluir que el coito es la vía primaria de infección genital por VPH están respaldados por :

- a) la transmisión documentada de verrugas genitales entre parejas sexuales;
- b) la concordancia observada entre parejas sexuales en la detección de ADN de tipos específicos de VPH y de variantes específicas de VPH 16; c) las

bajas tasas de infección genital por VPH observadas en mujeres vírgenes; d) las asociaciones documentadas entre el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y la prevalencia del VPH en las mujeres y en los hombres, y e) el riesgo aumentado de adquisición de VPH mediante la práctica de relaciones sexuales con parejas nuevas y recientes. Cabe destacar que “el coito” incluye tanto el vaginal como el anal.

Aunque son probables, las vías de transmisión genital del VPH distintas al coito son menos comunes. A pesar de que la infección oral y digital de tipos de VPH genitales es un hecho establecido, el riesgo de transmisión por contacto digital-genital u oral-genital parece ser mínimo. De modo similar, la infección por VPH mediante transmisión perinatal o en niños también ocurre, ya que se ha detectado ADN de VPH y anticuerpos séricos en bebés y niños. Los datos disponibles sugieren que se trata de casos poco frecuentes y con escasas probabilidades de desencadenar una infección persistente.

2.7.6 Edad de inicio de las relaciones sexuales

Varios estudios transversales han comunicado que la iniciación sexual temprana o el hecho de que se de un lapso más corto de tiempo entre la menarquia y la iniciación sexual constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones prevalentes por VPH. Sin embargo, las razones de esta asociación no están claras. En un reciente estudio longitudinal con inclusión de mujeres de 15-19 años de edad de las que se tomaron muestras durante el primer año después de su iniciación sexual, el riesgo de infección VPH comunicado aumentó paralelamente con el tiempo transcurrido entre la menarquia y el primer coito, probablemente debido a la tendencia de las mujeres de mayor edad a formar pareja con hombres también de mayor edad y con más experiencia sexual. Algunos mecanismos biológicos, incluyendo la

inmadurez cervical, las deficiencias de flujo cervical protector y la ectopia cervical aumentada, pueden conducir a una mayor susceptibilidad para la adquisición de una infección por VPH en mujeres adolescentes y adultas jóvenes.

2.7.7 Número de parejas y adquisición de parejas nuevas

Las asociaciones entre el número de parejas sexuales nuevas y recientes y la probabilidad de detectar ADN del VPH en muestras del tracto genital femenino son sólidas y consistentes. La tasa de nuevas parejas (tasa de contacto) desempeña una función clave en el proceso de transmisión de las ITS. En relación con las diferencias entre hombres y mujeres, se observa que los hombres comunican haber tenido un número mayor de parejas sexuales y de parejas extraconyugales que las mujeres, y con mayor frecuencia en los más jóvenes en comparación con los de mayor edad. Las características de las parejas masculinas desempeñan una función importante en la probabilidad de adquisición del VPH en las mujeres. En los estudios de casos y controles de cáncer de cuello uterino, las parejas masculinas de los casos refieren un mayor número de parejas que las de los controles.

2.7.8 Evolución natural y prevalencia de las infecciones por VPH

Actualmente, se acepta que la asociación entre cáncer de cuello uterino y la infección por VPH es, en gran parte, de causalidad. Las evidencias epidemiológicas en este sentido son apabullantes: en más del 75% de los carcinomas cervicales in situ y prácticamente en el 100% de los invasores se hallan ciertos tipos de VPH considerados de riesgo; el 75% contienen VPH 16 (el más frecuente) o 18 (el más oncogénico), detectados siempre y

cuando la muestra es adecuada y la técnica de detección viral es realmente sensible para detectar la presencia de ADN u otros componentes virales en muestras de lesiones cervicales. Estos virus de alto riesgo suelen causar infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de LIE-BG. Una fracción considerable de estas infecciones es autolimitada, aunque en un pequeño porcentaje, y éstas progresan a LIE-AG y cáncer invasor.

Es difícil establecer estimaciones en torno al volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y al espectro de lesiones asociadas. Lo que sí se conoce es que la infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y que su prevalencia es muy elevada en hombres y mujeres jóvenes sexualmente activos, asociándose con la edad, de manera que tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser portadores asintomáticos o víctimas de ésta, ya que, de hecho, el riesgo de adquisición de VPH se relaciona claramente con la conducta sexual del individuo.

El cáncer de cuello uterino, no es el único tumor con el que se han relacionado los VPH. Aunque la mayoría de estudios y evidencias se refieren a las lesiones intraepiteliales y al cáncer invasor de la zona cervical, se han descrito mecanismos parecidos para lesiones de las zonas vulvar y vaginal. De los distintos tipos de VPH identificados, sólo algunos infectan más o menos selectivamente la zona genital, y de éstos unos se relacionan con procesos patológicos benignos, como los condilomas acuminados, mientras que otros se aíslan más a menudo en la LIE con potencialidad invasiva y en el propio cáncer cervical invasor. En función de la frecuencia con que se aíslan unos u otros tipos en lesiones benignas y malignas se ha propuesto

clasificar clínicamente los tipos de VPH en distintos niveles de “riesgo”. (Tabla 1).

Tabla 1. Principales tipos de VPH según el riesgo oncológico.

VPH	Serotipo
Alto Riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Bajo Riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108
Alto Riesgo Potencial	26, 53, 66

Fuente: Carreras, Xercavins, Checa y cols., 2007.

Por otra parte, hoy en día se sabe que los VPH también desempeñan una destacada función en la aparición de distintos tumores, tanto en animales como en humanos. En humanos, algunos tipos concretos como el 5 y el 8 causan cáncer de piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme, un déficit hereditario de la inmunidad celular que causa lesiones cutáneas. Otros tipos se asocian fuertemente a otros cánceres de la esfera anogenital, y también se han aislado en cáncer de vías respiratorias y digestivas altas.

2.7.9 Papel del VPH en la oncogénesis cervical

Los determinantes conocidos de la progresión neoplásica son el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular. Además, si bien la infección persistente por los VPH de alto riesgo oncogénico es el primer requisito para la

carcinogénesis cervical, otros cofactores pueden modular o ser responsables de la persistencia y de la progresión neoplásica.

En las lesiones invasoras, el ADN viral está frecuentemente integrado en los cromosomas de células neoplásicas, a diferencia de las de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (cambios por VPH / displasia leve), en las que se encuentra a menudo en forma de epítoma extracromosómico. Excepcionalmente, puede ocurrir en la vecindad de oncógenos conocidos, lo que puede derivar en una rápida activación del proceso oncogénico. En las lesiones de alto grado, el modelo de proliferación es, generalmente, monoclonal.

La hipótesis que implica al VPH en la génesis de la NIC y el carcinoma, no se basa en estudios epidemiológicos sino en una serie de evidencias morfológicas y de biología molecular, derivadas de la literatura, en la actualidad inmensa sobre este tema.

Es un hecho conocido en la literatura que morfológicamente existen 2 tipos de NIC, uno en el cual se evidencia el efecto citopático viral y otro en el cual dicho efecto no se pone de manifiesto en forma clara. Por otro lado, entre el 10-15% de los carcinomas cervicales surgen en ausencia de cualquier dato de infección VPH.

Se han encontrado cuadros histológicos que sugieren infección por VPH, neoplasias intraepiteliales e invasoras con evidencia de DNA de VPH 16 o 18, en muchas localizaciones como piel, laringe, córnea, conjuntiva, esófago, cavidad bucal y lengua, así como también en epitelios no permisivos el epitelio cilíndrico del adenocarcinoma invasor e in situ del canal cervical (este último un tumor con características epidemiológicas muy

diferentes del carcinoma espinocelular). Se supone actualmente que el VPH tiene una estrecha relación con la NIC; así lo sustenta una serie de datos inmunológicos y además se ha demostrado que el VPH se encuentra en el 90-95% de los cánceres escamosos del cuello. Si bien en los condilomas acuminados se encuentran frecuentemente los tipos VPH 6 y 11, en el cáncer cervical se halla en el 50% de los cánceres cervicales y el 18, que se asocia en el 20%; mientras que los tipos 31, 33, 35, 39 y 42 son poco frecuentes. (Richart, 1992).

Sin embargo, aún existe controversia sobre el papel que desempeña el VPH en la génesis de la NIC, porque, si bien es cierto que los tipos 6 y 11 se hallan en lesiones benignas (condilomas) y en NIC I, y los tipos 16 y 18 en los NIC III, también se han aislado los tipos 16 y 18 en el tejido cervical normal en proporción elevada.

2.8 Papel de los cofactores en la oncogénesis cervical

En la historia natural de la NIC, al actuar un agente nocivo (antes desconocido y recientemente identificado como el VPH) sobre las células de reserva o sobre el epitelio metaplásico de la zona de transformación, y en presencia de cofactores (inmunológicos, hormonales, etc.), determina modificaciones morfológicas (una proliferación epitelial que puede mantenerse como tal, sufrir regresión, progresión o neoplasia), que conducen a la zona de transformación atípica (ZTA) y a la NIC. Para que aparezca la NIC, se precisa que factores desencadenantes actúen muy precozmente, es decir, en edades muy tempranas (adolescencia), y que su acción persista durante un largo periodo de tiempo.

Aunque la prevención del cáncer cervicouterino depende de la identificación e intervención de un grupo de pacientes con mayor riesgo de presentarlo y morir por su causa, la definición de grupo “en riesgo” sigue siendo motivo de controversia (Lonky y cols., 2002).

Se conoce desde hace ya años que determinados factores guardan relación con la aparición de las lesiones premalignas y con el carcinoma de cuello uterino, que definen lo que se ha llamado Factores o Grupos de Riesgo.

2.8.1 Entre los principales factores de riesgo se mencionan:

2.8.1.1 Factores genéticos

Se ha señalado que fenotipos con deficiencia de alfa I-antitripsina aumentan el riesgo de padecer una NIC y un cáncer, ya que este factor posee un efecto protector sobre el epitelio del cérvix.

Se han descrito casos de cánceres de cuello en madre e hijas en las cuales se podían excluir otros factores de riesgo. Existe un estudio sueco de Furgyik en mujeres que padecían cáncer de cuello, en el que se demuestra una incidencia en las mujeres cuyas madres tuvieron cáncer de cuello del 7,9% frente al 1% en el grupo control. No obstante, este trabajo prospectivo ha sido criticado por la forma de escoger al grupo control.

2.8.1.2 Antecedentes de lesiones premalignas

Las mujeres con antecedentes de una NIC, en cualquiera de sus grados, presentan un riesgo mayor de padecer otra NIC o un cáncer.

También las mujeres que padecieron una lesión premaligna de la vulva tienen mayores posibilidades de desarrollar una neoplasia cervical.

2.8.1.3 Factores socioeconómicos

Es un hecho conocido que en los estratos más bajos de la sociedad es más frecuente el cáncer de cuello uterino. Hemos visto también como en los países de menor renta per cápita y peores condiciones socioeconómicas, el cáncer cervicouterino puede ser el más frecuentemente padecido por la mujer. Algunos trabajos señalan tasas diferentes de incidencias de cáncer de cuello en los distintos estratos sociales y destacan en general cifras elevadas en las clases sociales bajas. No existe consenso sobre estos hallazgos y tampoco la conducta sexual puede explicar las diferencias.

2.8.1.4 Paridad y otros factores reproductivos

Clásicamente se relacionaba la paridad con la aparición del carcinoma cervical aunque no existía unanimidad en esta afirmación. En la actualidad se considera que la paridad per se no constituye un factor de riesgo y que éste viene determinado por las relaciones sexuales.

No se ha establecido una relación constante entre la NIC y las características menstruales y reproductivas como la edad de la menarquia y menopausia, la paridad, el número de abortos espontáneos o inducidos, la edad del primer y último embarazo, el número de partos vaginales y de cesáreas.

Los resultados de la la Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos del Cáncer de Cérvix (Internacional Collaboration of

Epidemiological Studies, ICESCC), indican que el número de embarazos a término se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma cervical invasivo después de ajustar por el número de parejas sexuales y la edad del primer coito. El riesgo relativo (RR) de cáncer de cérvix invasivo aumenta con el mayor número de embarazos a término (RR=1,10; IC del 95%:1,08-1,12 por embarazo a término (RR=1,07; IC del 95%:1.06-1,09 por cada año menos).

2.8.1.5 Factores sexuales

Que las relaciones sexuales constituyen un factor de riesgo de padecer cáncer de cuello es un hecho conocido desde hace mucho tiempo. Se acepta hace algún tiempo, que la conducta sexual guarda relación con la incidencia de cáncer cervical. Hoy en día se piensa que la mayoría de casos de cáncer de cérvix están relacionados con la actividad sexual, siendo considerado por algunos como una enfermedad de transmisión sexual.

El coito desempeña un papel importante, hasta tal punto, que hoy en día la opinión general es que la mayoría de los cánceres de cuello deben considerarse como una enfermedad de transmisión sexual (Usandizaga y de La Fuente, 2010).

Se ha señalado que distintos factores, relacionados con la actividad sexual, influyen en la incidencia del cáncer de cuello: inicio precoz de las relaciones sexuales, múltiples compañeros sexuales, la edad precoz e inestabilidad del matrimonio, estado civil (mujeres separadas, divorciadas o casadas más de una vez) y la prostitución. Sin embargo, se admite actualmente que los dos factores relacionados con la sexualidad que se consideran hoy en día como de riesgo, son la precocidad en el comienzo de

las relaciones sexuales y tener muchos compañeros sexuales (promiscuidad).

2.8.1.6 Precocidad en el comienzo de las relaciones sexuales

Existen numerosos estudios que demuestran que la NIC y el carcinoma de cuello son más frecuentes en las mujeres que inician muy jóvenes las relaciones sexuales. Así, el riesgo sería 2 a 3,5 en las mujeres con inicio de actividad sexual antes de los 16 años; y se acepta actualmente como factor de riesgo elevado el comienzo antes de los 20 años.

Las mujeres que comienzan sus relaciones sexuales antes de los 16 años tienen dos veces más posibilidades de padecer un cáncer cervical que las que lo hacen a partir de los 20 (Briton y cols., Slatter y cols.).

En este mismo sentido, también es más frecuente entre las mujeres que se casan muy jóvenes, como en la India, y también entre aquellas cuyo primer embarazo se produce durante la adolescencia.

2.8.1.7 Múltiples compañeros sexuales

Numerosos trabajos realizados con casos control han demostrado la relación entre el número de compañeros sexuales y el cáncer de cuello uterino, independientemente de la edad del primer coito. Mujeres con 10 ó más compañeros, tienen un riesgo tres(3) veces mayor de padecer un cáncer cervical que las que tienen solamente uno(1).

2.8.1.8 Factor masculino

Se ha discutido la existencia de un factor masculino ligado a los espermatozoides o al semen. En la actualidad se cree que el hombre actúa como vehículo transportando algún tipo de infección durante las relaciones sexuales. En estudios realizados en mujeres sexualmente monógamas con casos control, se encontró una relación entre el cáncer de cuello que padecían estas mujeres y el número de compañeras sexuales de su marido; el riesgo era mayor si frecuentaba prostitutas o padecían infecciones de transmisión sexual.

Como puede deducirse de lo expuesto, los hábitos sexuales influyen en la génesis del cáncer de cuello uterino, siendo muy difícil discernir cuál de ellos es el más importante dado que todos suelen imbricarse. En la actualidad se cree que el factor infeccioso, y sobre todo el Virus del Papiloma Humano, es el más importante.

2.8.1.9 Hábitos nocivos

Dentro de este epígrafe merece señalarse la influencia del alcohol y del tabaco. El alcoholismo no está claro que está directamente relacionado con cáncer de cérvix, porque es posible que las mujeres alcohólicas presenten además otros factores de riesgo.

A todos los estudios realizados se les ha criticado no tener en cuenta los factores sexuales. Se ha señalado que el riesgo relativo (RR) para una fumadora de más de 40 cigarrillos al día es de 2,4; cuando la duración del hábito es de 30 a 39 años el RR es de 1,5; y si supera los 40 años se eleva

al 2,2. Se ha señalado también que el riesgo es mayor si los cigarrillos están desprovistos de filtro.

El tabaco aumenta el riesgo de padecer una NIC, independientemente de factores como la edad y la conducta sexual (en un metanálisis), se estima un incremento del riesgo del 42 al 46%).

El tabaco está además relacionado con la NIC III y el cáncer, lo cual se demostró en Noruega, encontrando que el RR de las fumadoras era del 1,5 y se incrementaba con el número de cigarrillos al día, así como la edad de comienzo.

El tabaco incrementa el riesgo de la NIC posiblemente a través de un doble mecanismo: por un factor directo o por alteración de la inmunidad local:

1. **Carcinogénesis directa:** el cuello puede estar sometido en forma local a los efectos mutagénicos de los componentes del humo del tabaco, que es una mezcla de gases y alquitrán, con contenido de numerosísimos compuestos químicos, muchos de ellos con acción carcinógena demostrada, como alquitrán, nitrosaminas, hidrocarburos, polonio 210, fenoles, cresol, acroleína, óxido nítrico, monóxido de carbono, etc. Estos componentes del humo se transmiten a través de la sangre a los órganos y tejidos distantes y así, además de encontrar mutágenos, nicóticos y nicotina en la sangre, la saliva y la orina; se hallaron estos elementos en el moco cervical de fumadoras activas y también en las pasivas. Además, se ha demostrado daño molecular del DNA en tejido cervicouterino y células exfoliadas de mujeres que fuman.

La acción del tabaco se ejercería directamente sobre las células epiteliales epidermoides, habiéndose demostrado en ellas la presencia de nicotina y de su principal metabolito, la cotinina; pero es posible que lleguen hasta las células y el moco cervical otros muchos componentes del tabaco.

2. Alteraciones de la inmunidad local: el humo del cigarrillo provoca en el epitelio cervical una disminución de las células de Langerhans (células dendríticas que presentan los antígenos a los linfocitos T) resultando así en las fumadoras una inmunodeficiencia local, que puede facilitar el establecimiento y persistencia de una infección viral local; aumentando la posibilidad de una transformación neoplasia inducida, como se supone, por el VPH. El número de linfocitos T también decrece en la infección VPH. Podría imputarse un mecanismo similar para el carcinoma de la vulva. No se sabe cuál es el componente o el metabolito del humo responsable de la disminución de las células de Langerhans en el epitelio cervical. Sin embargo, es sabido que las aplicaciones de dimetilbenzantraceno en la piel causan una disminución de dichas células.

Aunque es bien evidente la relación entre hábito tabáquico y cáncer de cuello uterino, no se conoce el mecanismo último por el cual pueda inducir la atipia celular.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado el hábito tabáquico como causa de cáncer de cuello uterino. En los resultados de la ICESCC, después de ajustar por posibles factores de confusión, las mujeres fumadoras presentaban un aumento significativo de sufrir cáncer de cuello uterino en comparación con las mujeres que nunca habían sido fumadoras (RR=1,60; IC del 95%:1,48-1,73). El riesgo fue menor para las exfumadoras (RR=1,12; IC del 95%: 1,01-1,25), pero no hubo ninguna tendencia en las estimaciones del riesgo respecto al tiempo

transcurrido desde el cese del hábito tabáquico. En las fumadoras actuales, el riesgo aumentaba en función del número de cigarrillos fumados al día (RR=1,98; IC del 95%:1,78-2,21 para más de 15 cigarrillos al día frente a ninguno), pero no en función de la duración del hábito. No se encontró ninguna asociación entre el hábito y el adenocarcinoma.

2.8.1.10 Fármacos

Hay dos tipos de medicamentos que se han relacionado con el cáncer de cuello: el dietilestilbestrol (DES) y los anticonceptivos orales.

De los dos estudios más importantes que se han realizado en el seguimiento de mujeres que han recibido DES durante su vida intrauterina, se puede concluir que el riesgo de padecer un adenocarcinoma hasta la edad de 34 años es de 1 x 1.000. En el 60% de las jóvenes afectadas, la madre había sido tratada con DES, y en el 40% muchas de las madres se medicaron con otras hormonas o medicamentos que no pudieron ser identificados.

En cuanto a los **anticonceptivos orales (ACO)**, se ha escrito mucho sobre su posible relación con el cáncer cervical, pero muchos de los trabajos publicados tienen sesgos que invalidan sus resultados.

Las posiciones respecto al efecto que los anticonceptivos hormonales orales ejercen sobre la incidencia del cáncer del cuello son muy controvertidas

En general se acepta que no aumentan el riesgo de padecer lesiones premalignas ni carcinoma, pero algunos trabajos defienden, por el contrario

la hipótesis, que aumentan el riesgo de padecer una neoplasia cervical. . En el momento actual, el sentir general es que los ACO per se no aumentan el riesgo de cáncer de cérvix, o si lo hacen, sería mínimamente.

La IARC clasificó los anticonceptivos orales combinados (ACO) como oncogénicos para el cuello uterino. Un metaanálisis sobre cáncer de cuello de útero y anticonceptivos hormonales, incluyó en su mayor parte los mismos estudios que la ICESCC. Encontró que el riesgo de cáncer cervical invasivo aumentaba con la duración del uso de anticonceptivos orales, de modo que su empleo durante 10 años o más se asoció con un aumento de aproximadamente el doble del riesgo comparado con las mujeres que nunca habían usado ACO. Los limitados datos disponibles sugieren que este riesgo disminuye después de interrumpir su uso, pero aún así sigue existiendo una elevación significativa del riesgo incluso después de ocho años de haberlos suspendido.

La relación entre anticonceptivos hormonales y neoplasia cervical ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos, con resultados contradictorios.

2.8.1.11 Agentes de transmisión sexual e inmunodepresión

Los agentes infecciosos de transmisión sexual más estudiados y para los cuales se ha demostrado alguna asociación con el cáncer cervicouterino el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2), la chlamydia trachomatis son (CT) y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En el amplio estudio multicéntrico de casos y controles de la IARC, la seropositividad para VHS-2 se asoció con un riesgo aumentado tanto de cáncer de cuello escamocelular como de adenocarcinoma entre mujeres positivas para VPH. La detección de

anticuerpos a la CT también se asoció con un aumento del doble del riesgo de cáncer cervical comparado con las mujeres negativas. Los individuos con inmunosupresión secundaria a una infección por VIH o trasplante de órganos presentan un riesgo aumentado de desarrollar cánceres anogenitales asociados al VPH si se comparan con individuos sanos de la misma edad. Se ha demostrado que las mujeres VIH positivas presentan un mayor riesgo de LIE cervicales al compararlas con sus homólogas VIH negativas. Esta asociación parece ser más fuerte en las mujeres con un recuento bajo de linfocitos T CD4. Las mujeres coinfectadas con VIH y VPH simultáneamente presentan un riesgo mayor de LIE que las infectadas con sólo uno de los dos virus.

La NIC asociada con infección VPH puede progresar con mayor rapidez a carcinoma invasor en las mujeres inmunodeprimidas. Se ha comprobado una depleción numérica de las células de Langerhans en las NIC con infección por VPH 16 y/o 18 no en la sola infección por VPH. El mecanismo por el que el virus estaría en condiciones de provocar alteraciones oncogénicas podría ser mediado por una forma de inmunodeficiencia local con disminución de las células de Langerhans.

La hipótesis de que la NIC se comporta como una ITS, ha llevado a investigar un posible agente causal de transmisión sexual, por lo que hay numerosos estudios donde se ha tratado de establecer la relación de causalidad entre la NIC y muchas ITS:

1. *Trichomona vaginalis*: Se señaló una relación entre la infección tricomoniasis y la NIC, se investigó esta relación, hallando un RR aumentado en todos los estudios, aunque sólo en 3 de ellos se controlaron todos los factores de confusión (incluyendo la infección VPH).

2. *Chlamydia trachomatis*: Aunque ya se había señalado en estudios epidemiológicos su relación con la NIC, sólo recientemente se ha encontrado el estado del VPH y otros factores contundentes. Al ser asintomáticas, el 70% de las infecciones permanecen mucho tiempo sin tratamiento, alterando el epitelio cervical.

3. *Gardnerella vaginalis* (vaginosis bacteriana): También se ha señalado como favorecedora de la génesis de la NIC, y asociada a la NIC en un 10% de los casos, siendo de 5 el RR en pacientes con vaginosis. La *gardnerella* actuaría aumentando el pH vaginal, facilitando la acción de otros cofactores y alterando el epitelio cervical.

En el momento actual puede asegurarse que no existe ninguna relación etiológica entre estas infecciones y el cáncer cervicouterino; sugiriéndose que las infecciones por casi todos los agentes de ITS pueden ser marcadores subrogados de infección por VPH y no tener un significado causal; de todas formas, no es de extrañar la coincidencia con este tipo de infecciones, dada la relación entre cáncer y promiscuidad sexual.

Existen muchos estudios en los que se demuestra la relación del Virus del Herpes Tipo 2 (VHS-2) y el cáncer de cuello. La mayoría de estos estudios se realizaron investigando anticuerpos de VHS-2, aunque con técnicas más precisas también se puso de manifiesto la presencia del virus. No obstante, algunos de estos trabajos se diseñaron sin controlar otros factores de riesgo, como la precocidad de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales y el número de embarazos. De todas formas, la elevada correlación epidemiológica se reforzó con trabajos *in vitro* en los que se lograba una transformación maligna de las células cuando se cultivaban con VHS-2 atenuados.

A pesar de todas estas evidencias, más recientemente, estudios más amplios y con mayor rigor metodológico han demostrado que no está clara la relación entre cáncer de cérvix y VHS-2, al tiempo que han puesto de manifiesto importantes sesgos en muchos de los trabajos epidemiológicos en los que se había encontrado correlación. Por ejemplo, respecto a los trabajos Frenkel y cols.; y los de Gallota y Mc Dogall, que detectaron genoma del VHS-2 en las células cancerosas, a la luz de los conocimientos actuales se puede afirmar que con las técnicas utilizadas estos hallazgos fueron causales. Hoy día no hay ninguna prueba que permita considerar el VHS-2 como agente etiológico del cáncer de cuello.

Situaciones de inmunodepresión, bien sean producidas por la medicación utilizada en los trasplantes de órganos, enfermedad autoinmunitaria, tratamiento inmunodepresor o inmunodeficiencia de origen genético, favorecen la aparición de cáncer en general y de carcinoma de cérvix en particular.

Se estima que en las trasplantadas de riñón el riesgo de cáncer en general se multiplica por 100 y el de cuello uterino por 12. En el registro de tumores Denver Transplant, el riesgo de cáncer cervicouterino se multiplica por 14, después de los linfomas que se multiplican por 350, y de cáncer cutáneo que lo hace por 30.

También es conocida la mayor incidencia de cáncer de cérvix en los enfermos de SIDA; esto se interpreta como consecuencia de su mayor vulnerabilidad a las infecciones (sobre todo para el VPH), pero también sería motivado por la inmunodepresión que estas enfermedades ocasionan.

2.8.1.12 Factores nutricionales

Existen revisiones bibliográficas sistemáticas que valoran la evidencia epidemiológica del papel potencial de la dieta y la nutrición en el riesgo de persistencia del VPH y de neoplasia cervical. La evidencia disponible hasta la fecha a favor de una asociación entre dieta, estado nutricional y oncogénesis cervical por VPH todavía no es convincente, aunque parece que los nutrientes antioxidantes podrían desempeñar una función protectora.

Desde la década de los ochenta se ha presentado especial interés al menor riesgo de neoplasia cervical en relación con una dieta alta en carotenos, y posiblemente folatos, vitamina A, C, E y ferritina sérica. Se ha demostrado en estudios prospectivos caso- control una relación inversa entre la cantidad de beta carotenos en plasma y NIC, con un efecto quimioprotector de éstos, que podría reflejar una influencia favorable sobre el sistema inmunológico y una acción, como lípido antioxidante, de protección tisular.

La vitamina A y sus derivados han demostrado que pueden hacer regresar una NIC II, al inhibir la proliferación asociada al VPH, en lo cual se basa el tratamiento de la NIC- VPH con retinoides y ácido beta transretinoico.

La vitamina C tendría un efecto protector, comprobado midiéndola en plasma y administrando una dieta enriquecida en ella; también un déficit de ésta aumentaría el riesgo de las NIC.

Igual resultado se ha demostrado con la vitamina E (Bucklei, 1992).

Altos niveles de ferritina sérica parecen tener efecto protector contra las NIC, así, la hiponutrición favorecería la aparición de éstas.

2.8.1.1.13 Cofactores “establecidos” y “probables” en la oncogénesis cervical

Muchas de las mujeres que se contagian con infecciones cervicovaginales por el VPH no progresan a cáncer cervicouterino. En consecuencia, es probable que intervengan en el proceso patológico otros cofactores. Tres grupos de cofactores potenciales se ha señalado, a saber: a) medioambientales o exógenos (contraceptivos hormonales, hábito tabáquico, paridad e infecciones por otras ITS); b) virales (como infección por tipos específicos, coinfección con otros tipos de VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral), y c) del huésped (hormonas endógenas, factores genéticos y otros relacionados con la respuesta inmunitaria).

Recientemente se ha publicado una revisión de la evidencia acumulada de la función de los anticonceptivos orales, la paridad y el hábito tabáquico, que ha sido actualizada gracias a la disponibilidad de los resultados de una serie de análisis combinados de un gran número de estudios epidemiológicos agrupados en la Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos del Cáncer de Cérvix (Internacional Collaboration of Epidemiological Studies, ICESCC). Esta iniciativa ha recopilado y combinado datos individuales de participantes de 24 estudios epidemiológicos, incluyendo, aproximadamente, el 85% de las mujeres con cáncer de cuello uterino incluidas en estudios epidemiológicos publicados. En la Tabla 2 se muestran los cofactores “establecidos” y “probables” más estudiados en el cáncer de cuello uterino.

Tabla 2. Cofactores establecidos y probables en la oncogénesis cervical

Cofactores establecidos	Cofactores probables
Tabaquismo	Coinfección por VHS-2
Uso a largo plazo de AO	Coinfección por C. trachomatis
Coinfección por VIH	Inmunosupresión
Alta paridad	Dieta y alimentación

Fuente: Muñoz y col., 2006

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Diseño de la investigación

La presente investigación por su contenido y forma de recolección de la información es **documental**. Este tipo de investigación es la que se realiza, como su nombre lo indica, apoyándose en fuentes de carácter documental; es decir, utilizando documentos (todo material de tipo permanente que no sufre modificaciones con su uso) como base fundamental de obtención de información; es compatible de realizar paralelamente a la investigación de carácter bibliográfico. En este caso, se hizo la revisión de material bibliográfico referido a los basamentos teóricos de la NIC, el cáncer de cuello uterino y los factores de riesgo que condicionan su posible ocurrencia, con atención especial al rol de la infección por el VPH en la génesis de este tipo de cáncer, para hacer la fundamentación del marco teórico del estudio. Además, se utilizaron las historias clínicas de las pacientes atendidas en la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” de Barcelona, en el periodo comprendido en el lapso 2009 a 2012; de las cuales se tomó información de interés, que a su vez fue registrada en el instrumento de recolección de datos diseñado por el autor (anexo 1). Este último aspecto, le confiere a la presente investigación, la connotación de ser **retrospectiva**, por cuanto, permite recolectar datos de un tiempo pasado.

Según los objetivos que se persiguen, el nivel de la investigación es de carácter **exploratorio** (observacional) y **descriptivo** (describe variables), **no experimental cuantitativo** (no se manipularán variables), bajo un enfoque de corte **transversal** (los datos son recolectados en un sólo momento, en un

tiempo único), que se apoya en informaciones que provienen del instrumento de recolección de datos y de observaciones; y por su propósito de determinar la relación existente entre la infección por VPH y otros factores de riesgo, con la ocurrencia de lesiones preinvasoras y cáncer de cuello uterino.

Según Arias, 2006; una investigación descriptiva “consiste en la caracterización de un hecho, fenómeno o grupo con el fin de establecer su estructura o comportamiento. Los estudios descriptivos miden de forma independiente la variable, y aun cuando no se formulen hipótesis, las primeras aparecerán enunciadas en los objetivos de la investigación”.

En la fase inicial, la presente investigación se orientó hacia la observación del fenómeno a estudiar. En esta primera incursión se exploró mediante el instrumento de recolección de datos elaborado por el autor, los factores de riesgo relacionados con la ocurrencia de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello uterino, reportados en las historias clínicas de las pacientes, lo que sugiere el **nivel exploratorio u observacional** que tiene esta investigación.

En segunda instancia, se realizó un diagnóstico al procesar la información plasmada en el instrumento de recolección de los datos, para de esta manera, facilitar la descripción de las características del fenómeno estudiado; esto limitará las contrariedades que pudiesen surgir en el desarrollo de la investigación, en perjuicio de los objetivos planteados en la misma. Se evidencia así, el **carácter descriptivo** del estudio, por cuanto, se describen variables y se analiza la incidencia e interrelación en un momento dado de aquellas que se pretenden estudiar.

3.2 Análisis poblacional

Arias (2006), señala que “la población, es un conjunto finito o infinito de elementos con características comunes para las cuales serán extensivas las conclusiones de la investigación, ésta queda delimitada por el problema y por los objetivos del estudio”.

La población, “es el conjunto de todos los casos que concuerdan con una serie de especificaciones”. Debe situarse claramente en base a sus características de contenido, de lugar y en el tiempo (Hernández, Fernández y Baptista; 1999).

En este sentido, la población objeto de estudio para la presente investigación, está conformada por la totalidad de las pacientes (105), con reporte de citologías y biopsias, atendidas en la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” de, Barcelona, Estado Anzoátegui, entre 2009-2012.

3.3 Cálculo del tamaño muestral

En el método de muestreo, la muestra se define “como una parte o fracción representativa de un conjunto de una población, universo o colectivo que ha sido obtenido con el fin de investigar ciertas características del mismo” (Ander-Egg, 1982).

Por definición, una muestra también es un “subconjunto representativo y finito que se extrae de la población accesible” (Arias, 2006).

En el caso particular de esta investigación, luego de consultas bibliográficas especializadas y de escuchar la opinión de personas especialistas en la materia, se determinó que por ser la población de estudio pequeña, no se considera imprescindible la aplicación de pruebas o métodos de muestreo, de allí el hecho de tomar toda la población como muestra, esto significa que para la prosecución del estudio la población y la muestra sean iguales.

Por lo antes expuesto, se establece que para esta investigación, el muestreo es **no probabilístico de tipo intencional**; en atención a su naturaleza, se establecieron algunos criterios de inclusión, a los fines de realizar la escogencia de las unidades de análisis. Estos **criterios de inclusión** son los siguientes:

1. Mujeres sexualmente activas.
2. Tener edades comprendidas entre 15 y 60 años.
3. Diagnóstico histológico (biopsia) de cualquier grado de lesión premaligna o maligna de cuello uterino.

También se establecieron en las pacientes del estudio los siguientes

criterios de exclusión:

1. Virginidad.
2. Nuliparidad.
3. Antecedente de Histerectomía.
4. Tener biopsia negativa para enfermedad oncogénica cervical.

Una vez aplicados los criterios de inclusión/exclusión, la muestra se reduce a noventa y seis (96) pacientes; por cuanto, nueve (09) de ellas

tenían biopsias negativas para enfermedad oncogénica del cuello uterino. Esta muestra así determinada corresponde al 91,43% de la población, considerándose como estadísticamente representativa.

A efectos demostrativos, se presenta a continuación el gráfico 1.

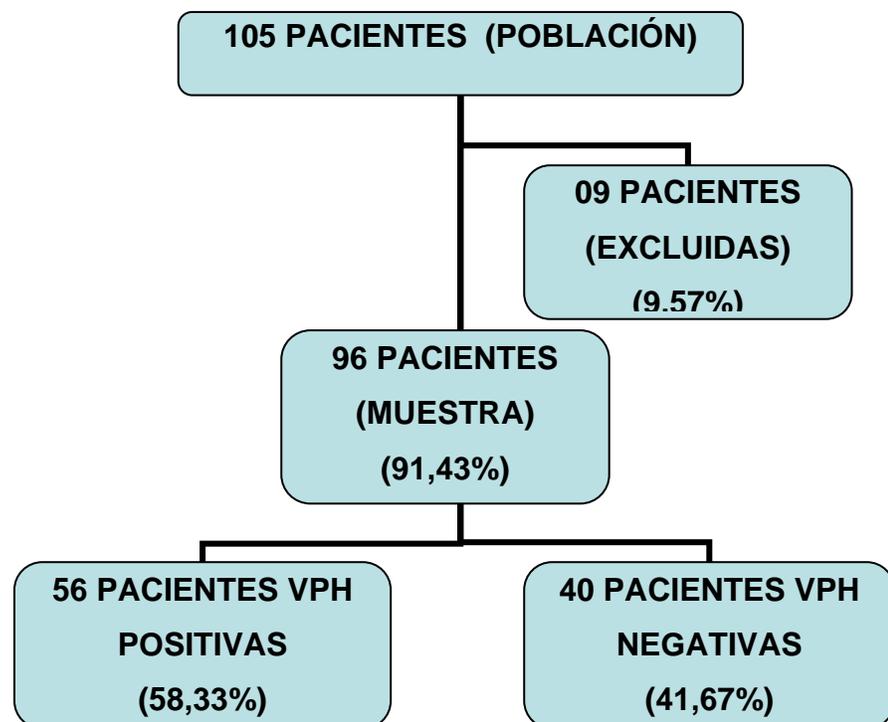


Gráfico 1. Distribución de la muestra analizada, según flujo metodológico y factor de riesgo observado.

3.4 Las variables: operacionalización y racionalización

El término variable, por lo general, se utiliza como sinónimo de aspecto, propiedad o dimensión. Se trata de una característica observable o un aspecto discernible en un objeto de estudio que puede adoptar diferentes valores o expresarse en varias categorías.

Todas las propiedades, cosas, fenómenos y características que pueden cambiar cualitativa y cuantitativamente se denominan variables.

Las variables de una investigación dependen de los indicadores; se denomina así, al conjunto de actividades o características propias de un concepto.

Las variables para su utilización, deben ser operables y operacionales; racionales y racionalizables. El proceso de operacionalización y racionalización de las variables, informa sobre los ítems y los indicadores con los que se midieron tales variables.

Para la presente investigación se consideraron las siguientes variables:

Variables independientes:

1. Infección por VPH.
2. Cofactores de riesgo.

Variables dependientes:

1. Lesiones premalignas de cuello uterino.
2. Cáncer de cuello uterino.

Seguidamente, se presentan las matrices de operacionalización y racionalización de las variables.

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

No.	Variables	Indicadores	Definición Teórica	Definición Operacional	Items	Fuente	Instrumento
1	Infección por VPH	1.1. Incidencia	Pacientes con diagnóstico de infección por VPH atendidas en la consulta de Ginecología del HULR. Período 2009-2012	Número y porcentaje de pacientes con o sin infección por VPH	I.2	Historias clínicas de las pacientes	Hoja de recolección de datos
2	Cofactores de riesgo	2.1. Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento de las pacientes, hasta la fecha de ingreso a la consulta de Ginecología del HULR; o edad en años cumplidos al momento de ser evaluadas en la consulta	Número y porcentaje de pacientes según grupo etario	II.1	Idem	Idem
		2.2. Antecedentes familiares de cáncer	Manifestación de las pacientes de tener o haber tenido algún familiar directo con cáncer de cualquier etiología	Número y porcentaje de pacientes con o sin antecedentes de cáncer en la familia	III.2	Idem	Idem
		2.3 Antecedentes de hábito tabáquico	Aceptación manifiesta por las pacientes de consumir o haber consumido algún tipo de tabaco	Número y porcentaje de pacientes con o sin antecedentes de consumo de tabaco	III.3	Idem	Idem
		2.4. Antecedentes de uso de ACO	Aceptación manifiesta por las pacientes de ser o haber sido usuaria de ACO	Número y porcentaje de pacientes con o sin antecedentes de uso de ACO	III.4	Idem	Idem
		2.5. Paridad	Cantidad de partos de las pacientes antes de su ingreso a la consulta de Ginecología del HULR	Número y porcentaje de pacientes según la cantidad de partos reportados	III.5.2	Idem	Idem
		2.6. Parejas sexuales	Cantidad de hombres con los que las pacientes manifestaron haber consumado una relación sexual; o número de hombres con los que han mantenido actividad sexual hasta el momento de realizarle la historia clínica	Número y porcentaje de pacientes según la cantidad de compañeros sexuales por ellas referidos	III.5.3	Idem	Idem
		2.7. Antecedentes de ITS	Aceptación manifiesta por las pacientes de haber sufrido algún tipo de ITS hasta el momento de la realización de la historia clínica	Número y porcentaje de pacientes con antecedentes de ITS	III.6.2	Idem	Idem
3	Lesiones premalignas de Cuello Uterino	3.1. Resultado de citología 3.2. Resultado de biopsia	Denominación de los diferentes tipos de lesiones precancerosas o preinvasoras de cuello uterino, diagnosticadas según hallazgos presentes en las células estudiadas por microscopía estándar, usando la Técnica Papanicolaou, mediante citología cervicovaginal, o por estudio histológico mediante biopsia cervical	Número y porcentaje de pacientes con lesiones premalignas de cuello uterino según resultados reportados en la citología y en la biopsia	IV.1 IV.2	Idem	Idem
4	Cáncer de Cuello Uterino	4.1. Resultado de biopsia	Desarrollo anormal y crecimiento sin control de las células del cuello uterino; es decir, de la porción del útero que se abre a la vagina.	Número y porcentaje de pacientes con carcinoma cervical, según resultados reportados en la biopsia	IV.2	Idem	Idem

MATRIZ DE RACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

No.	Variables	Ítems	Indicadores	Fuente	Instrumento
1	Infección por VPH	1.1. Incidencia (Años)	2009 2010 2011 2012	Historias clínicas de las pacientes	Hoja de recolección de datos
2	Cofactores de riesgo	2.1. Edad (Años)	Grupos etarios 21-30 31-39 40 y más	Idem	Idem
		2.2. Antecedentes familiares de cáncer	Si No	Idem	Idem
		2.3. Antecedentes de hábito tabáquico	Si No	Idem	Idem
		2.4. Antecedentes de uso de ACO	Si No	Idem	Idem
		2.5. Paridad	2 ó < > 2	Idem	Idem
		2.6. Parejas sexuales	< 3 3 y más	Idem	Idem
		2.7. Antecedentes de ITS	Si No	Idem	Idem
3	Lesiones premalignas de Cuello Uterino	3.1. Resultado de citología	ASCUS NIC I NIC II NIC III	Idem	Idem
		3.2. Resultado de biopsia	ASCUS NIC I NIC II NIC III	Idem	Idem
4	Cáncer de Cuello Uterino	4.1. Resultado de biopsia	Carcinoma cervical	Idem	Idem

3.5 Construcción y validación de instrumentos

En la investigación se dispone de una serie de instrumentos para medir las variables de interés.

Para este estudio, la autora diseñó una hoja de recolección de datos (ver ANEXO), para el registro de la información plasmada en las historias clínicas de las pacientes que conforman el espectro muestral; es decir, los datos se recolectaron, utilizando la técnica de observación directa

La hoja de recolección de datos, está estructurada de la siguiente manera: Parte I, recoge información sobre el registro hospitalario de las pacientes (número de la Historia Clínica, utilizado por la investigadora para efectos de control), y el año del diagnóstico; en la Parte II se reflejan los datos sociodemográficos de las pacientes (edad, estado civil, procedencia y ocupación); la Parte III donde se reportan los antecedentes patológicos personales y familiares de cáncer, aspectos psicobiológicos y los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes, y finalmente, los antecedentes de infección por VPH y otras ITS; en la Parte se registran los resultados de la citología y la biopsia realizadas a las pacientes.

La validez se refiere al grado en que un instrumento realmente mide la variable que pretende medir (Hernández y col., 1999).

Al realizar la investigación se tomó en cuenta la calidad del instrumento que se diseñó para la recolectar la información, a fines de obtener datos válidos y confiables. La información recolectada para ensamblaje de esta investigación fue tomada de bases documentales confiables: las historias clínicas de las pacientes seleccionadas para el estudio.

Para validar el instrumento utilizado, se aplicó la técnica conocida como “juicio de expertos”, la cual consiste en consultar a especialistas en una determinada área de conocimientos a fin de evaluar la construcción de un instrumento de medición, en base a criterios específicos; en este caso se le hizo la consulta al Dr. Humberto Gómez, Médico Cirujano especialista en Salud Pública, docente de pre y postgrado de la Escuela de Ciencias de la Salud del Núcleo Anzoátegui de la UDO.

3.5.1 Aplicación del instrumento

El período de recolección de la información se completó en treinta (30) días hábiles, y una vez finalizada ésta se inició el proceso de conteo y tabulación de los datos.

3.5.2 Conteo, análisis y tabulación de datos

Terminada la fase de recolección se inició el conteo, el análisis y la tabulación de los datos recopilados mediante procedimiento manual.

Se verificó que las 96 hojas de recolección de los datos, estuviesen total y correctamente llenadas; esto favorece los resultados de la investigación.

Para el análisis de los datos se utilizaron los siguientes procedimientos:

Los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Los resultados obtenidos se recabaron en

una base de datos desarrollada en programa Excel para, posteriormente, ser analizados mediante el programa SPSS 11.5 versión Windows (español); mediante pruebas de análisis de frecuencia y porcentaje, pruebas paramétricas y no paramétricas.

En el presente estudio, el análisis se hizo basado en pruebas no paramétricas. Se utilizó la prueba binomial, que compara las frecuencias observadas de las dos categorías de una variable dicotómica con las frecuencias esperadas en una distribución binomial, con un parámetro de probabilidad especificado.

Se realizaron análisis para determinar la asociación o preponderancia de algunas variables, mediante la prueba estadística Chi cuadrado X^2 con un nivel de significancia de 95% (p significativa $<0,05$); esta prueba se utiliza para determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre las variable estudiadas. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado, convierte cualquier diferencia en positiva.

La técnica de procesamiento de datos, tuvo como punto de partida un análisis cualitativo y cuantitativo de la información reflejada en las historias clínicas de las pacientes con citología y biopsia de cuello uterino atendidas en la consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” de Barcelona, Estado Anzoátegui, en el lapso de tiempo comprendido entre 2009 a 2012.

Para determinar la validez de la citología y la biopsia como pruebas diagnósticas, se calculó su sensibilidad y su especificidad.

El caso que se plantea es el de una prueba dicotómica, que clasifica a cada paciente como sano o enfermo en función de que el resultado de la prueba sea positivo o negativo; de manera que, generalmente un resultado positivo se asocia con la presencia de enfermedad y un resultado negativo con la ausencia de la misma. Así entonces, el análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad.

3.5.3 Sensibilidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

$S = \text{verdaderos positivos} / \text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}$

De ahí que también la sensibilidad se conozca como “fracción de verdaderos positivos” (FVP).

3.5.4 Especificidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

$E = \text{verdaderos negativos} / \text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}$

De ahí que la especificidad también sea denominada “fracción de verdaderos negativos” (FVN).

Los resultados finales obtenidos de la investigación se presentan en tablas y gráficos de distribución de frecuencia simple y porcentual según las normas contempladas por la estadística general.

La transcripción definitiva del trabajo se realizó mediante el programa Microsoft Office.

CAPÍTULO IV

MARCO ANALÍTICO

4.1 Presentación de resultados

Tabla 1. Distribución en frecuencia simple y porcentual de la incidencia anual de infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

AÑOS	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
2009	11	11,46	4	4,17	15	15,63
2010	13	13,54	11	11,46	24	25,00
2011	14	14,58	22	22,91	36	37,49
2012	18	18,75	3	3,13	21	21,88
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

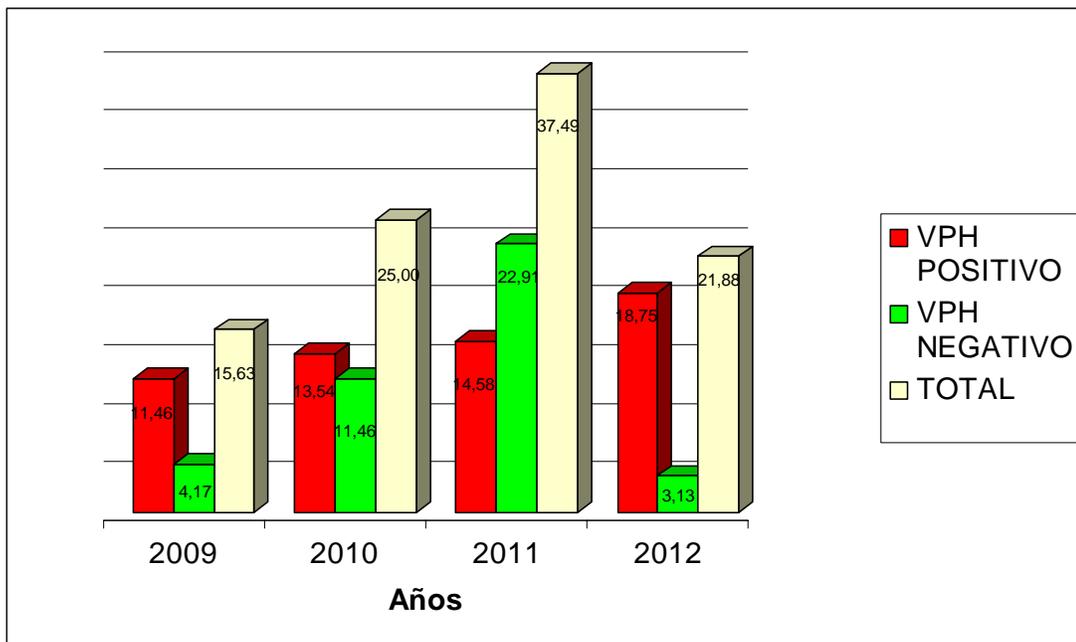


Gráfico 1. Distribución porcentual de la incidencia anual de infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 1.

En la tabla y gráfico 1, se observa una tendencia ascendente anual en la incidencia de infección por VPH, hasta alcanzar su mayor valor en el año 2012, con el 18,75% de los casos; también se aprecia que durante la totalidad del periodo de estudio, se determinó que el 58,33% de las pacientes presentaron la infección por VPH, contra un 41,67% en las que no hubo la infección.

Tabla 2. Distribución en frecuencia simple y porcentual, según edad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

EDAD (Años)	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
21-30	9	9,38	0	0,00	9	9,38
31-39	21	21,87	22	22,92	43	44,79
40 y +	26	27,08	18	18,75	44	45,83
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

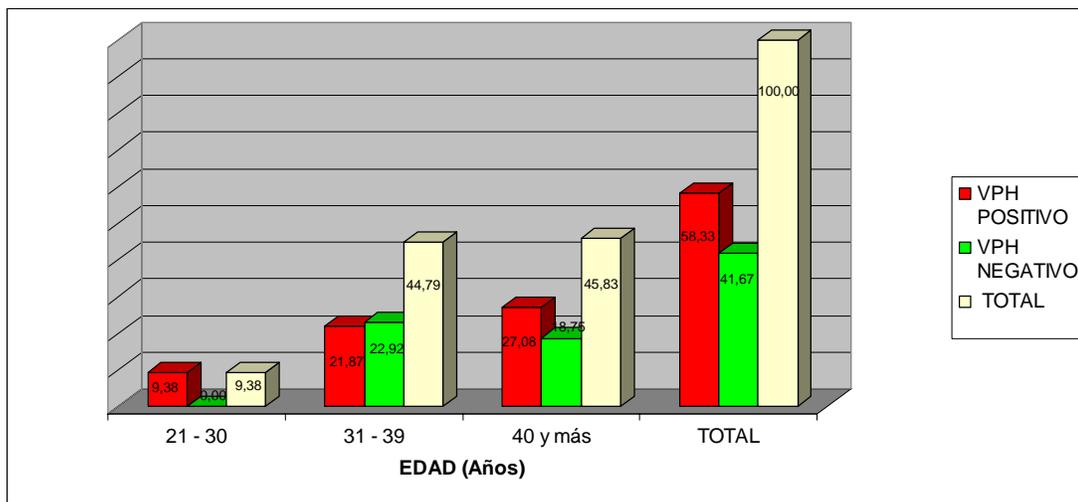


Gráfico 2. Distribución porcentual según edad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 2.

Se observa en la tabla y gráfico 2, que del total de las mujeres afectadas por VPH el más alto porcentaje (27,08%) estuvo representado por las de 40 y más años, seguidas por las del grupo de 31-39 años con el 21,87%; y finalmente, las pacientes de 21-30 años con sólo un 9,38%.

Tabla 3. Distribución en frecuencia simple y porcentual según antecedente familiar de cáncer en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

ANTECEDENTE FAMILIAR	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
PRESENTE	4	4,17	7	7,29	11	11,46
AUSENTE	52	54,16	33	34,38	85	88,54
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

	VALOR	P
PEARSON CHI-SQUARE	2,100	,147

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

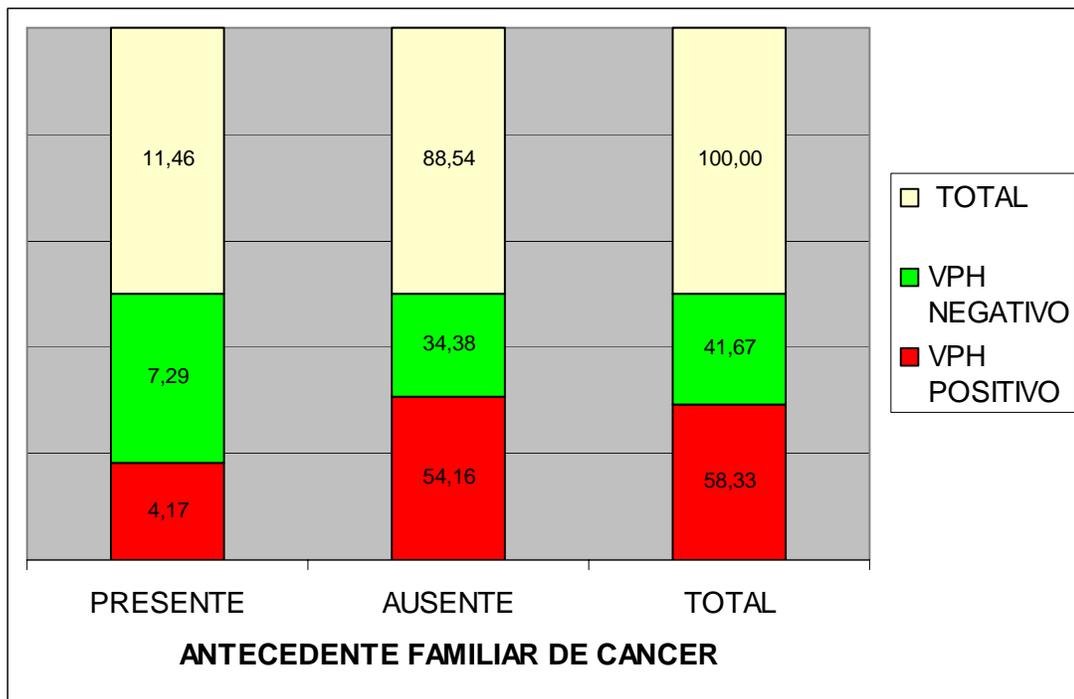


Gráfico 3. Distribución porcentual según antecedente familiar de cáncer en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 3.

En la tabla y gráfico 3, se evidencia una tendencia mayor de infección por VPH en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de cualquier etiología, con 54,16% de los casos, versus 4,17% de las que si presentan el antecedente. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en el estudio.

Tabla 4. Distribución en frecuencia simple y porcentual según el hábito tabáquico en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

HÁBITO TABÁQUICO	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
PRESENTE	13	13,54	10	10,42	23	23,96
AUSENTE	43	44,79	30	31,25	73	76,04
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

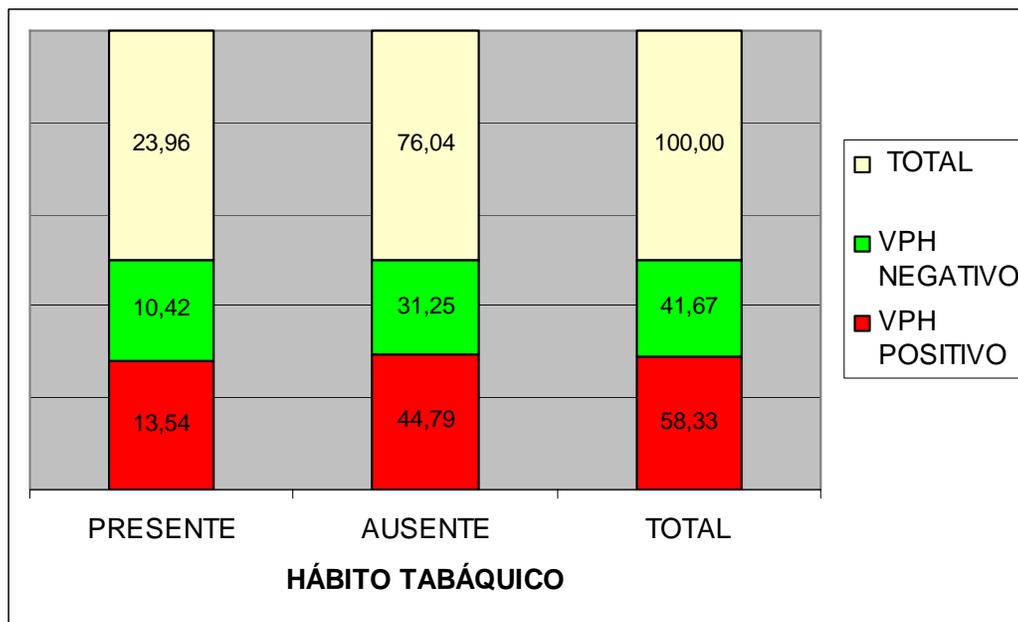


Gráfico 4. Distribución porcentual según el hábito tabáquico en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 4.

En la tabla y gráfico 4, se refleja, que solamente 23 pacientes (23,96%) de la muestra total presentaron antecedente tabáquico, en contraste con un 76,04% de pacientes no consumidoras. También se observa, que de las pacientes VPH positivo sólo el 13,54% presentaron el antecedente.

Tabla 5. Distribución en frecuencia simple y porcentual según el antecedente de uso de ACO en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

ANTECEDENTE DE USO DE ACO	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
PRESENTE	43	44,79	37	38,54	80	83,33
AUSENTE	13	13,54	3	3,13	16	16,67
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

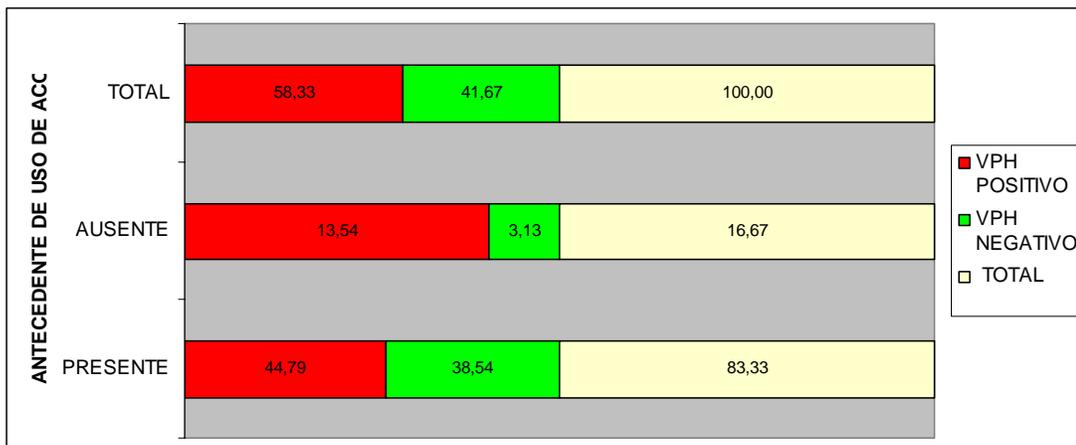


Gráfico 5. Distribución porcentual según antecedente de uso de ACO en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 5.

En la tabla y gráfico 5, se observa que el 83,33% (80) de las pacientes tenían antecedentes de haber usado ACO; de las cuales el 44,79% resultaron VPH positivo. El 16,67% de la muestra no tenía antecedente de consumo de ACO.

Tabla 6. Distribución en frecuencia simple y porcentual según paridad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

PARIDAD	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
2 ó menor	25	26,04	10	10,42	35	36,46
Mayor a 2	31	32,29	30	31,25	61	63,54
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

	VALOR	P
PEARSON CHI-SQUARE	8,429^a	,004

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

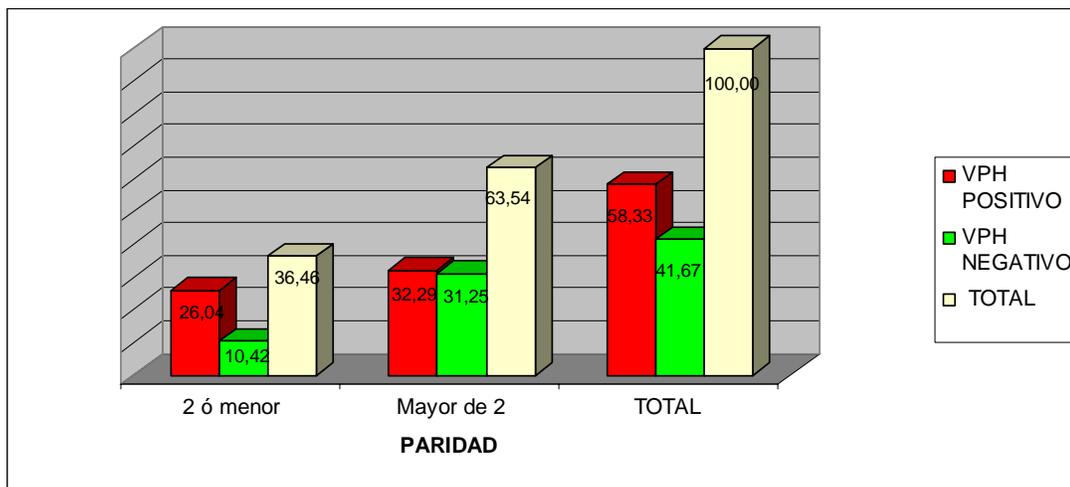


Gráfico 6. Distribución porcentual según paridad de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 6.

En la tabla y gráfico 6, se evidencia que 61 (63,54%) mujeres del total de la muestra de estudio tenían como antecedente más de 2 partos, de las cuales el 32,29% resultaron VPH positivo; y 35 (36,46%) de ellas, han tenido una paridad igual o menor a 2, de éstas el 26,04% dieron resultado positivo para infección por VPH. Resultado con una significancia estadística ($p < 0,05$) positiva para el estudio.

Tabla 7. Distribución en frecuencia simple y porcentual según número de parejas sexuales de mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Menor de 3	15	15,62	28	29,17	43	44,79
3 y más	41	42,71	12	12,50	53	55,21
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

	VALOR	P
PEARSON CHI-SQUARE	5,833	,016

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

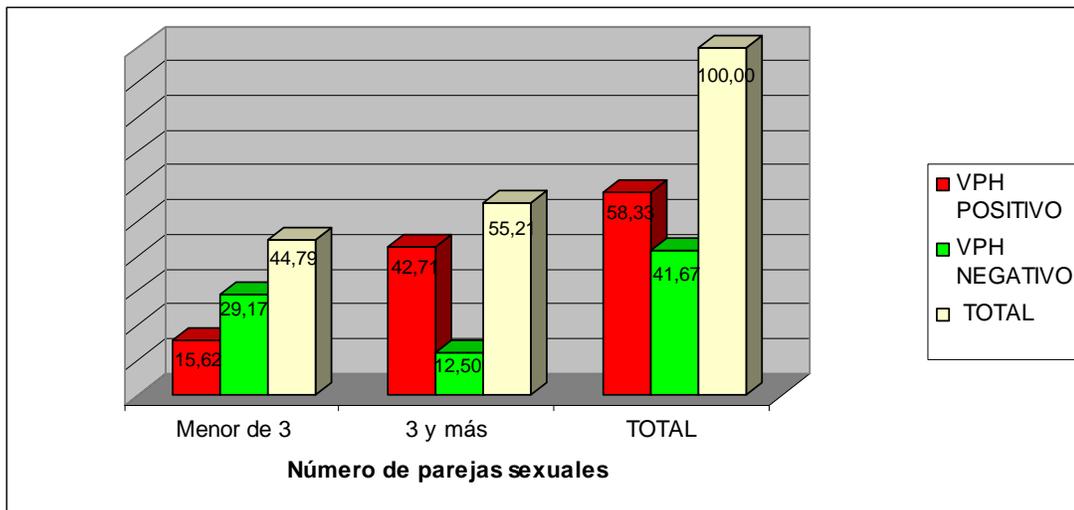


Gráfico 7. Distribución porcentual según número de parejas sexuales de mujeres con infección por VPH asociada. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 7.

En la tabla y gráfico 7, se aprecia que el 55,21% (53) mujeres manifestaron haber tenido 3 ó más parejas sexuales; y 43 (44,79%), tenían antecedentes de menos de 3 compañeros sexuales. Se observa también que el mayor porcentaje (42,71%) de las pacientes VPH positivo se ubicaron en el grupo con 3 ó más parejas sexuales; esta diferencia resulta estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla 8. Distribución en frecuencia simple y porcentual según antecedente de ITS en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

ANTECEDENTE DE ITS	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
PRESENTE	56	58,33	24	25,00	80	83,33
AUSENTE	0	0,00	16	16,67	16	16,67
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

	VALOR	P
PEARSON CHI-SQUARE	29,966	,001

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

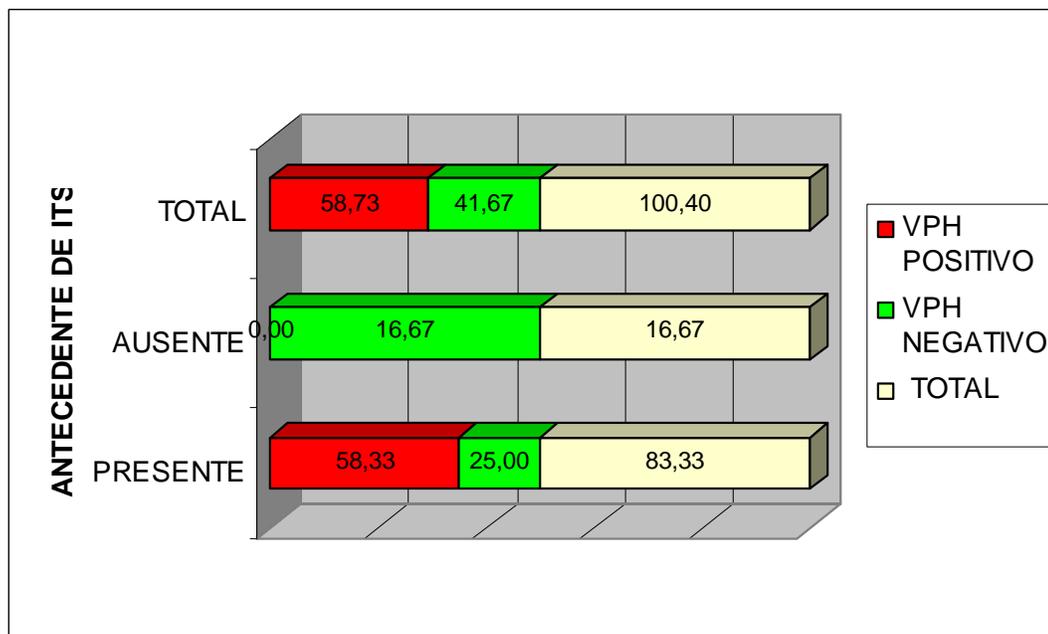


Gráfico 8. Distribución porcentual según antecedente de ITS en mujeres con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 8.

En la tabla y gráfico 8, se demuestra que el 83,33% (80) de las pacientes tenían antecedentes de ITS, de las cuales 56 (58,33%) eran VPH positivo. El 16,67% (16) de ellas no presentaron el antecedente, con 0,00% de positividad para infección por VPH; la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el estudio.

Tabla 9. Distribución en frecuencia simple y porcentual de los reportes citológicos y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

REPORTE CITOLÓGICO	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
ASCUS	13	13,54	7	7,29	20	20,83
NIC I	10	10,42	0	0,00	10	10,42
NIC II	13	13,54	9	9,37	22	22,91
NIC III	20	20,83	24	25,01	44	45,84
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

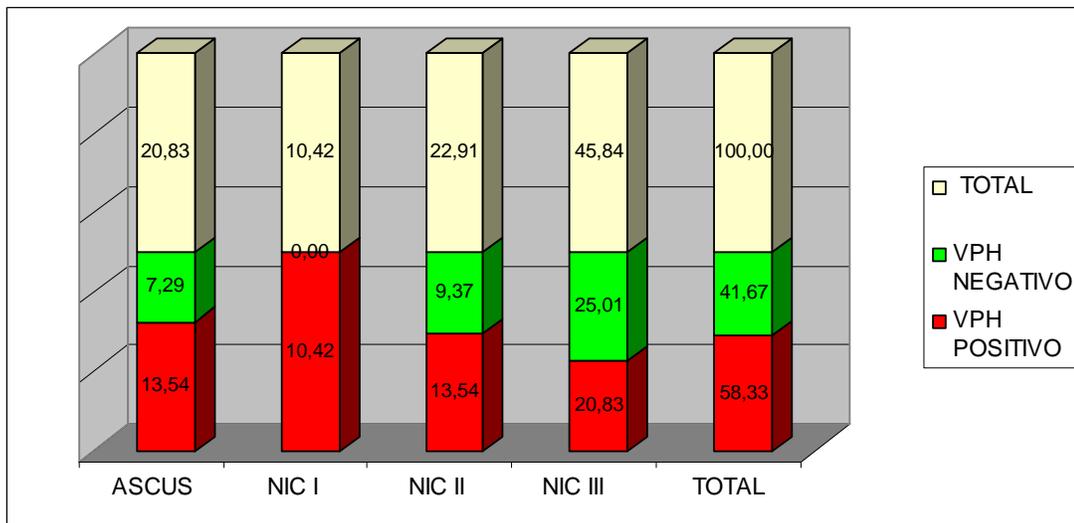


Gráfico 9. Distribución porcentual de los reportes citológicos y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 9.

En la tabla y gráfico 9, se aprecia que según el reporte citológico, el 20,83% (20) de los casos VPH positivo fueron reportados como una NIC III; el 13,54% correspondió por igual a una ASCUS o a una NIC II; y el 10,42% a una NIC I. El 25,01% (24) de las pacientes VPH negativo presentaron una citología positiva para NIC III.

Tabla 10. Distribución en frecuencia simple y porcentual de los reportes de biopsias y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

REPORTE DE BIOPSIA	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
ASCUS	5	5,21	0	0,00	5	5,21
NIC I	9	9,37	0	0,00	9	9,37
NIC II	6	6,25	0	0,00	6	6,25
NIC III	0	0,00	0	0,00	0	0,00
CARCINOMA	36	37,50	40	41,67	76	79,17
TOTAL	56	58,33	40	41,67	96	100,00

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

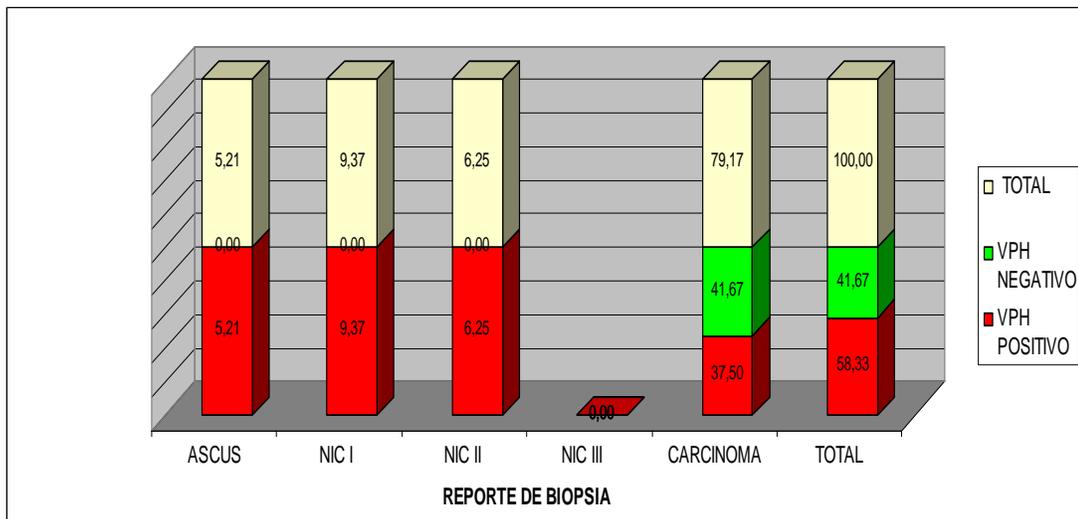


Gráfico 10. Distribución porcentual de los reportes de las biopsias y la asociación con infección por VPH. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 10.

En la tabla y gráfico 10, se aprecia que en el 79,17% (76) de los casos se determinó la existencia de carcinoma, de los cuales el 37,50% (36) eran portadoras de infección por VPH. Se refleja además, la existencia de lesiones premalignas de diversos grados, a saber: ASCUS 5,21%; NIC I 9,37%, y NIC II 6,25%; todos relacionados con infección VPH; no hubo reportes de NIC III. Finalmente, es de hacer notar que el 41,67% (40) de los casos VPH negativos, resultaron positivos para carcinoma cervical.

Tabla 11. Distribución en frecuencia simple y porcentual de los resultados de citologías y biopsias. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012.

RESULTADO REPORTADO	CITOLOGÍAS		BIOPSIAS	
	n	%	n	%
ASCUS	20	20,83	5	5,21
NIC I	10	10,42	9	8,57
NIC II	22	22,91	6	6,25
NIC III	44	45,84	0	0,00
Carcinoma	0	0,00	76	79,17
TOTAL	96	100,00	96	100,00

Nota. Historias Clínicas archivadas en el Departamento de Registros Médicos. HULR.

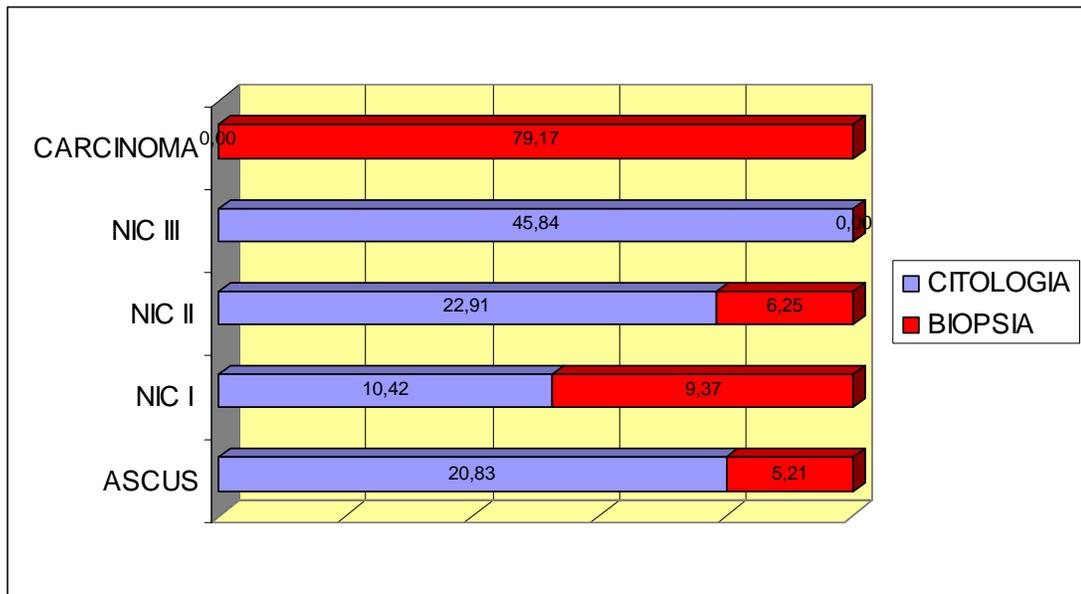


Gráfico 11. Distribución porcentual de los resultados de citologías y biopsias. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. Periodo 2009-2012. Tabla 11.

La tabla y gráfico 11, es una demostración comparativa donde se observa una gran variabilidad en los resultados expresados en las citologías respecto a los de las biopsias. Destaca el hecho de que mientras por citología se reportó la totalidad de casos (45,84%) como NIC III, y que los 76 (79,17%) casos diagnosticados como carcinoma fueron por reporte de biopsia.

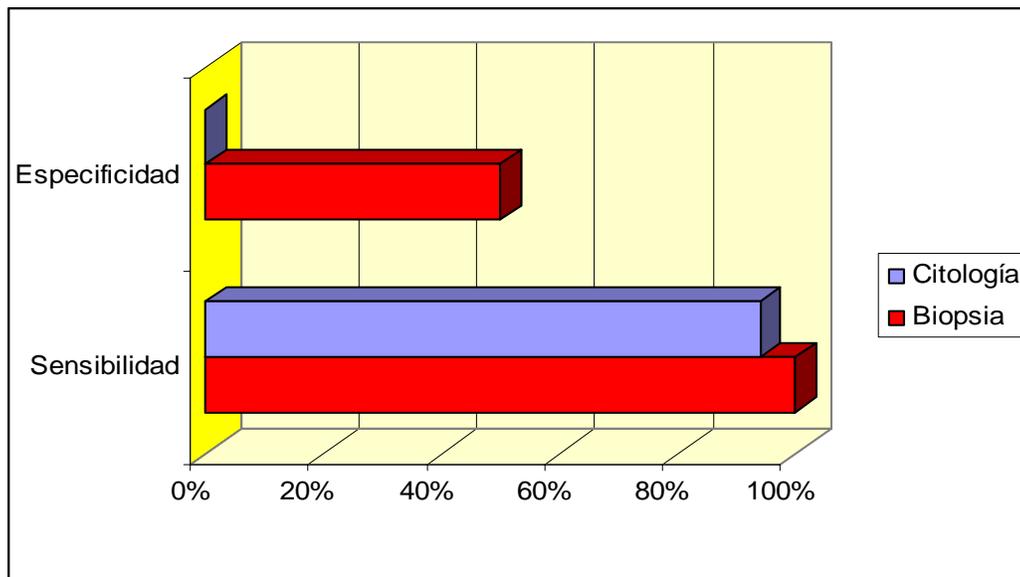


Gráfico 12. Sensibilidad y especificidad de la citología y la biopsia de pacientes con infección por VPH asociada a oncogénesis de cuello uterino. Consulta de Ginecología, Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona, Estado Anzoátegui. 2009-2012. Tablas 10-11.

En el gráfico 12, se demuestra que la sensibilidad de la citología es de un 94%, respecto a un 100% de sensibilidad de la biopsia. Se aprecia además, que la especificidad de la biopsia es de un 50% y de la citología es de 0%.

4.2 Discusión

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en la población femenina, aún siendo una enfermedad altamente prevenible y curable, cuando se detecta en la fase premaligna, por lo que se requiere del diagnóstico precoz a través de una pesquisa efectiva que permita garantizar un tratamiento oportuno.

Para el año 2008, el cáncer de cuello uterino, resultó la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer en el país, produjo 1.218 muertes; es decir, 12,64% de las muertes ocurridas ese año en la población femenina (Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2010).

En la Coordinación Regional de Registro Nacional de Cáncer del Estado Anzoátegui, se reporta, que el cáncer de cuello uterino ha ocupado el primer lugar entre las primeras diez causas de morbilidad por cáncer desde el año 2006, con una incidencia de 107 (23%) casos para el año 2012; así mismo, se ha reportado su ubicación entre la cuarta y quinta posición de las primeras diez causas de mortalidad en el estado para el periodo 2006- 2011, destacándose en el cuarto lugar en el 2011 con 63 casos, equivalente a una tasa general de mortalidad por cáncer para ese año en la entidad de 4,00.

La incidencia más elevada del cáncer de cuello uterino está entre los 40 a 60 años, con un promedio de 45 a 55 años, desciende notablemente después de los 60 años. La máxima incidencia del carcinoma cervical in situ está entre los 30 y 40 años; y el invasivo entre los 40 a 50 años.

En relación a la distribución de la enfermedad por edades, de acuerdo a lo investigado en la Coordinación Regional de Registro Nacional de Cáncer del Estado Anzoátegui, en nuestra entidad para el año 2012, se aprecia la mayor incidencia de la enfermedad en el grupo de mujeres en edades comprendidas entre los 31 a 60 años con 81 casos (76%), con un 17% para las mujeres de entre 61 a 75 años, seguido por el grupo erario de 16 a 30 años con un 7% (7 casos); y finalmente se reportó un caso aislado (1%) entre mujeres mayores de 76 años.

Entre los factores de riesgo para este tipo de cáncer encontramos una correlación lineal con la actividad sexual, es 4 veces más frecuente en las prostitutas; en las mujeres que inician actividad sexual antes de los 17 años se constata un riesgo 5 veces mayor que en las mujeres cuyo primer coito ocurre luego de los 23 años y de allí su relación con el VPH. Además de estos factores, la multiparidad, el hábito tabáquico y el uso de anticonceptivos orales por largos períodos han sido considerados cofactores que pueden influir en el riesgo de progresión desde infección por VPH a LIEBG-LIEAG-carcinoma (Arenas Aponte y cols., 2011).

Con respecto al cofactor paridad, diversos estudios de casos y controles han revelado la asociación entre la paridad elevada y el carcinoma invasivo/in situ. En el estudio Multicenter Cervical Center Study Group de la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC), el riesgo de carcinoma en mujeres con 7 embarazos era 4 veces mayor que en la mujer nulípara y el riesgo aumentaba con el número de embarazos.

De los factores descritos como de riesgo para el desarrollo de este cáncer: inicio precoz de actividad sexual, número de parejas sexuales, múltiples embarazos, historia de ITS, bajo nivel socioeconómico, consumo de

tabaco, uso de ACO y factores inmunológicos; ninguno ha demostrado ser tan importante como la infección por VPH. En múltiples publicaciones se ha visto la directa relación que existe entre la infección por VPH y la oncogénesis cervical, llegando a establecerse como agente etiológico necesario pero no suficiente para este cáncer. La presencia del virus, en pacientes con cáncer cervicouterino. Se ha llegado a documentar hasta en el 99% de los casos. La infección por VPH es una ITS, es por ello que la edad de inicio de las relaciones sexuales, que en nuestro medio se ha establecido entre 15 y 24 años; y la actividad sexual con múltiples parejas constituyen los dos factores de riesgo más importantes para la adquisición del virus (Arenas Aponte y cols., 2011).

En los últimos años la biología molecular estableció una relación causal firme entre la infección persistente con genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo y el cáncer cervical. La prevalencia de infección por VPH fue de 99,7% en un estudio de casi 1.000 casos de cáncer cervical en todo el mundo (Berek, Jonathan S., y Hacker Neville F.; 2006).

Se establece que el principal factor de riesgo en la aparición de cáncer de cuello uterino, es la infección por VHP; sin embargo, no todas las mujeres con esta infección lo padecerán. Estudios recientes señalan que la adquisición de una infección por VHP precede, y puede predecir la aparición de una lesión intraepitelial (LIE) o un carcinoma invasor, existiendo una correlación de causa- efecto entre esta infección y la enfermedad cervical (Álvarez y cols., 2000).

Uno de los más importantes descubrimientos en los últimos cincuenta años en la patología cervical es la fuerte asociación entre la infección por

VPH y el cáncer cervical. Estudios recientes señalan que la infección por VPH precede y puede predecir la aparición de una LIE o un carcinoma invasor, y que existe una correlación de causa-efecto entre esta infección y la enfermedad cervical. Diferentes estudios en la población venezolana señalan una incidencia variable de la infección por VPH, que oscila entre un 40% hasta un 85%.

La relación causal del VPH en la oncogénesis del cuello uterino, es un hecho bien documentado; todo esto ha llevado a la identificación de más de 200 genotipos distintos entre los cuales se encuentran los responsables del desarrollo de la NIC.

En esta investigación, se presenta una serie de 96 pacientes que acudieron a la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr.Luis Razetti”, de Barcelona, Estado Anzoátegui.

Se evidenció durante el periodo de estudio una incidencia de 58,33% (56 pacientes) de infección genital por VPH con una tendencia ascendente, observándose la mayor cantidad de casos en el año 2012 con el 18,75%. En el 41,67% (40) de las pacientes, no se detectó infección por VPH. De La Fuente Villarroel (2011) en su tesis doctoral, demostró infección por VPH en el 14,90%.

Carrillo C., y cols., en estudio realizado en el Servicio de Ginecología de la Maternidad Concepción Palacios, hallaron que el 72,06% de las pacientes evaluadas resultaron positivas para VPH por muestra tomada mediante cepillado cervical; y 77,90% cuando la muestra se obtuvo por biopsia; determinaron una correlación importante en resultados biopsicos de VPH con LIEBG y menos evidente con LIEAG.

Respecto a la edad como factor de riesgo se determinó, que el mayor grupo de mujeres VPH positivo estuvo en las mayores de 40 años con un 27,08%, seguidas por el grupo de 31-39 años con 21,87%; y finalmente las de edades comprendidas entre 21-30 años con un 9,38%. De La Fuente Villarroel (2011) en su Tesis Doctoral, encontró que la edad promedio fue de 40 años, siendo los 40 años cumplidos la edad más observada en la prevalencia de infección por VPH y el valor máximo registrado en el 50% de las pacientes, con una variabilidad con respecto al promedio de 12,1 años. Carrillo C., y cols. (2010), en el Servicio de Ginecología de la Maternidad Concepción Palacios, encontraron que la edad promedio fue de 33,1 años con una desviación estándar de 10,5.

Mata Martínez (2004), en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo determinó la existencia de neoplasia intraepitelial cervical en un 39% en el grupo etario de 30-39 años, con una importante relación con VPH positivo. Todos estos resultados se aproximan bastante a los obtenidos en el presente estudio, en relación a la variable edad.

Se determinó en el estudio, una incidencia mayor de mujeres VPH positivo sin antecedentes familiares de cáncer de cualquier etiología (54,16%) de los casos; y que solamente, el 4,17% si tienen el antecedente; este resultado ($p > 0,05$) no es estadísticamente significativo. Mata Martínez (2004), halló una relación de 20% de pacientes con antecedentes familiares de cáncer.

En las mujeres VPH positivas con hábito tabáquico, algunos estudios han reportado un aumento del riesgo de desarrollar LIEAG/carcinoma, y además existe relación entre el número de cigarrillos fumados por día y los años de consumo.

Las portadoras de infección por VPH y fumadoras presentan mayor riesgo de desarrollar un cáncer de cérvix, en comparación con las portadoras de infección por VPH no fumadoras.

En los últimos años ya se han comunicado estudios que controlaban el estado de VPH, y en la mayoría no hay pruebas que demuestren un efecto independiente del tabaco o solamente un efecto débil o marginal de éste. (Schiffman, 2007).

En el estudio se obtuvo, que 23 pacientes (23,96%) tenían antecedentes de hábito tabáquico, y 13 (13,54%) de ellas resultaron VPH positivo; de las 73 pacientes (76,04%) no consumidoras, el 44,79% también resultaron positivas para la infección por VPH. Al respecto Carrillo C.; y cols., (2010) en la Maternidad Concepción Palacios, reportaron un 44,10% de asociación con el tabaquismo.

En 2003, se analizaron 28 estudios que abarcaban 12531 mujeres con carcinoma de cérvix. En comparación con las mujeres que no usaban anticonceptivos, el riesgo relativo de carcinoma cervicouterino aumentaba proporcionalmente a la duración del uso de ACO. En mujeres positivas al VPH, comparadas con las no consumidoras de ACO, el uso prolongado iba asociado a un mayor riesgo de carcinoma cervical, que sin embargo, disminuía con la suspensión del uso de los ACO.

Por el contrario, en los estudios de Shields y cols., en 235 mujeres con carcinoma escamoso y 486 controles cuya exposición al VPH había sido evaluada para positividad a cinco tipos oncogénicos; 16, 18, 31, 45, 52, los anticonceptivos orales no se confirmaron como cofactores.

Para la investigación, se demostró en el 83,33% (80) de las pacientes el antecedente de haber usado ACO, de las que 43 (44,79%) resultaron VPH positivo; de las 16 pacientes sin dicho antecedente, el 13,54% (13) resultaron también positivas para infección por VPH.

Carrillo C., y cols., (2010) hallaron una relación del 61,80% con el uso de ACO.

Bajares de Lilue y Pizzi La Veglia, en el Consenso Anticoncepción Hormonal 2013, concluyeron que entre las usuarias actuales, el riesgo de cáncer de cuello uterino se incrementa con la duración del uso; y que la tendencia es similar en mujeres positivas para VPH y también para carcinoma invasivo, NIC de alto grado y adenocarcinoma, y que el riesgo es algo mayor para las lesiones intraepiteliales que para el cáncer invasivo. El uso de anticonceptivos hormonales podría promover más actividad sexual no protegida, y con ello aumentar el riesgo de adquirir infección por VPH y contribuir con el incremento de cáncer cervical. Estos resultados persisten después de ajuste por número de parejas sexuales, tipo de pesquisa, hábito tabáquico y uso de métodos de barrera.

Los resultados obtenidos de la investigación, aunado a lo señalado en el Consenso Anticoncepción Hormonal 2013, puede llevar a la conclusión de que ciertamente existe una relación causal directa entre infección por VPH y la oncogénesis cervical.

Recientemente se ha destacado de nuevo por algunos autores que la paridad incrementa el riesgo de padecer NIC en todas las edades. Aunque no se conoce el posible mecanismo biológico que apoyaría esta relación, se

ha señalado el traumatismo del parto y los cambios hormonales durante el embarazo, que aumentarán la susceptibilidad al VPH.

Se determinó en la investigación que 61 (63,54%) mujeres del total de la muestra de estudio tenían como antecedente más de 2 partos, 31 de las cuales (32,29%) resultaron VPH positivo; 35 (36,46%) han tenido una paridad igual o menor a 2, resultando el 26,04% (25), positivas para VPH. Resultado estadísticamente significativo ($p < 0,05$), como cofactor de riesgo.

El 55,21% (53) de las mujeres del estudio que tuvo una mayor incidencia de carcinogénesis cervical, manifestó haber tenido 3 ó más parejas sexuales; y 43 (44,79%), tenían antecedentes de menos de 3 compañeros sexuales. Respecto a la asociación de este cofactor de riesgo con la existencia de infección por VPH, los resultados de la investigación fueron los siguientes: 41 (42,71%) de las 53 pacientes del primer grupo resultaron VPH positivas, mientras que solamente lo fueron 15 (15,62%) mujeres de las 43 del segundo grupo. Se determina entonces, una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el estudio para el cofactor de riesgo número de parejas sexuales.

Al respecto, Mata Martínez (2004), determinó una relación del 81% con el antecedente de multiparidad; y del 43% con el antecedente de múltiples parejas sexuales. Carrillo C., y cols., (2010), determinaron una paridad de 2 con un intervalo de 0-15 (mínimo-máximo), y respecto al número de parejas sexuales fue de 2 con intervalo de 1-7. De La Fuente (2011), concluyó que existe una correlación directa y positiva entre la prevalencia de infección por VPH y el número de parejas sexuales, al encontrar que el 47% de sus pacientes de su Tesis Doctoral manifestaron haber tenido dos o más

compañeros sexuales. Los resultados de estos estudios, se aproximan a los obtenidos en nuestra investigación.

El antecedente de ITS estuvo presente en el 83,33% (80) de las pacientes, y ausente en el 16,67% (16) de ellas. El 100,00% de las pacientes VPH positivo (56 del total de la muestra) presentaron este antecedente; de las otras 40 pacientes seleccionadas para la investigación, solamente 24 (25,00%) habrían padecido en algún momento una ITS. Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

El cofactor de riesgo edad de inicio de relaciones sexuales no fue considerada para el estudio, por cuanto este dato no fue reportado en más del 50% de las historias.

En los reportes citológicos, se determinó la existencia de 45,84% de NIC III; 33,33% de NIC I-II y de 45,84% NIC III en mujeres VPH positivo. El 25,01% de mujeres VPH negativo presentaron citologías positivas para una NIC III. Araujo, E., y cols., (2010), en el Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, determinaron una relación de 51,70% para el LIEBG, y de 5% para el LIEAG en mujeres con VPH según hallazgo citológico.

El VPH se ha encontrado casi en el 95% de las biopsias de carcinomas cervicouterinos, y ha sido señalado como la principal causa de cáncer de cuello uterino por la OMS desde 1992. Muchos estudios han mostrado que el VPH está en relación con la aparición tanto de lesiones premalignas como cáncer avanzado.

En nuestro caso particular, se determinó la existencia de carcinoma cervical en el 79,17% (76) . En relación a la asociación de infección por VPH

y oncogénesis cervical se obtuvo lo siguiente: carcinoma en el 37,50% (36) de los casos; ASCUS 5,21%; NIC I 9,37%, y NIC II 6,25%; no se reportaron casos de NIC III. Es de resaltar, que 41,67% (40) de los casos VPH negativos dieron positivos para carcinoma cervical.

Para el tipo de investigación planteada, lo ideal sería trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especialidad, pero esto no siempre es posible. En general, las pruebas de screening deben ser de alta sensibilidad para poder captar a todos los enfermos. Una prueba muy sensible será especialmente adecuada en aquellos casos en los que el no diagnosticar la enfermedad puede resultar fatal para los enfermos, como ocurre con enfermedades en las que un falso positivo no produzca serios trastornos psicológicos o económicos para el paciente (por ejemplo, la realización de mamografía en el cáncer de mama).

Por otra parte, la especialidad se refiere, como se señaló previamente, a la probabilidad de que un sujeto sano sea clasificado adecuadamente. En general, las pruebas confirmatorias del diagnóstico deben ser de alta especialidad, para evitar falsos positivos. Los test de alta especificidad son necesarios en enfermedades graves pero sin tratamiento disponible que lo haga curables, cuando exista gran interés por conocer la ausencia de enfermedad o cuando diagnosticar a un paciente de un mal que realmente no padece pueda acarrear graves consecuencias, ya sean físicas, psicológicas o económicas (por ejemplo, en el caso del cáncer cervicouterino).

De los resultados obtenidos en la investigación, se determinó que los índices de eficacia de la citología y la biopsia en la evaluación de la enfermedad oncogénica de cuello uterino fueron: una sensibilidad para la

citología de un 94%, y de un 100% para la biopsia; y la especificidad de la biopsia de un 50% frente a un 0% de la citología.

CAPÍTULO V

MARCO OPERACIONAL

5.1 Conclusiones

1. La incidencia de infección por VPH en la población objeto del estudio durante todo el periodo fue de un 58,33%; con una máxima de 18,75% para el año 2012.

2. Respecto a los cofactores de riesgo, se determinó lo siguiente:

2.1. La mayor incidencia de infección por VPH se presentó en el grupo de mujeres con 40 y más años de edad con un 27,08%; seguido por las de edades comprendidas entre 31 a 39 años con el 21,87%.

2.2. Solamente el 4,17% de las pacientes con antecedentes familiares de cáncer resultaron VPH positivo.

2.3. De las pacientes con antecedente de hábito tabáquico, el 13,54% estuvo asociado a infección por VPH.

2.4. Se determinó una asociación del 44,79% de infección por VPH, con antecedente de uso de ACO.

2.5. Las mujeres con paridad mayor de 2, presentaron mayor incidencia de infección por VPH con un 32,29%, en relación a las de 2 ó menos partos con un 26,04%.

2.6. En las mujeres con antecedentes de haber tenido 3 ó más compañeros sexuales, se determinó una tendencia del 42,71% de infección por VPH, respecto a las de menos de 3 parejas con un 15,62%.

2.7. Todas las pacientes VPH positivo (58,33% de la muestra), presentaron antecedente de ITS.

3. En los resultados de citologías se determinó una clara asociación entre la existencia de neoplasia intraepitelial (44,79%) y la positividad a la infección por VPH. El 24,38% de las pacientes VPH negativo resultaron con neoplasia intraepitelial.

4. El 79,17%(76) de las biopsias fueron reportadas como carcinoma cervical, de las cuales un 37,50% correspondió a mujeres portadoras de infección por VPH, y el 41,67% resultaron negativas para dicha infección.

5. El estudio citológico tiene una sensibilidad de un 94% frente a un 100% de la Biopsia, y una especificidad de un 50% mientras que no es específica.

5.2 Recomendaciones

1. Ampliar la cobertura de los programas de salud sexual y reproductiva, para una mejor y mayor captación de la población femenina susceptible de adquirir la infección por el VPH y/o a padecer enfermedad premaligna o maligna cervicouterina, a los fines de implementar estrategias para la prevención primaria; o de hacer diagnóstico precoz, y en consecuencia aplicar el tratamiento temprano y preciso según corresponda a cada caso en particular.

2. Ser más riguroso en el entrenamiento adecuado y la supervisión del cuerpo médico de internos y residentes del Departamento de Ginecología y Obstetricia, para la realización de una buena historia clínica, en lo que se

refiere a una correcta y completa anamnesis, y ejecución rutinaria de cada una de las pruebas diagnósticas que deben realizarse sistemáticamente en la consulta ginecológica (citología, colposcopia).

3. Dotar a la Consulta de Ginecología de los recursos mínimos necesarios para realizar los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos aplicables a las lesiones cervicales uterinas (personal de enfermería capacitado, ambientes físicos adecuados, equipos e instrumental funcionales, insumos suficientes).

4. Tramitar la instalación de un laboratorio especializado adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia, a los fines de garantizar los aspectos cualitativos, cuantitativos y la efectividad en el tiempo para el procesamiento de citologías y biopsias de pacientes susceptibles de padecer este tipo de patologías ginecológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso y cols. (2002). **Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, Prevención y control.** Editorial Médica Panamericana. México.
- Alonso, Lazcano, Hernández. (2005). **Cáncer Cervicouterino.** 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. México.
- Almirón, S.; Navarro, S.; Rojas, M.; Szczerba, S.; Martín, M. (2003). **Correlación citohistológica de la expresión de la infección por el Virus Papiloma Humano en lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.** Rev. Posgr Vta Cát Med; 134: 19-22
- Alvarado D. y cols. (2009). **Lesión intraepitelial de bajo grado en endocérnix: conducta.** Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 69(1):41-47.
- Alvarez y cols. (2000). **Detección y Tipificación del Virus de Papiloma Humano en un grupo de pacientes con sospecha clínica y/o anatomopatológica de infección por VPH.** Universidad de Carabobo, consejo de desarrollo científico humanístico. Valencia, Venezuela, vol 4, N° 2.
- Araujo, E. y cols. (2010). **Infección por Virus del Papiloma Humano en mujeres: hallazgos paraclínicos.** Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 70(2):82-89.
- Arenas, R. y cols. (2011). **Cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 35 años y mayores de 60 años.** Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 71(44):252-264.
- Bajares, M., Pizza, R. y cols. (2013). **Consenso: Anticoncepción Hormonal 2013.** Editorial Ateproca, C.A. Caracas-Venezuela.
- Berek, J.; Hacker, N. (2006). **Ginecología oncológica práctica.** 4ta. Edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. México.

- Broders, A. (2006). **Carcinoma In situ contrasted with benign penetrating epithelium**. Med Asso; 1670-4
- Carreras, R.; Xercavinis, J.; Checa, M. (2007). **Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cuello del Útero**. Editorial Médica Panamericana, S.A. Madrid-España.
- Carrillo, C. y cols. (2010). **Detección del Virus de Papiloma Humano: influencia del tipo de muestra y la severidad de la lesión intraepitelial cervical**. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 70(4):240-248.
- Cox, T.; Lorincz, A.; Schiffman, M. (1995). **Human Papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance**. Am J obst Gynecol; 172:946-54.
- D`Borges, R.; Montes, A. (1992). **Isolate or Phagocytosed miniature dyskeratotic cells in papillomavirus infection associated with cervical neoplasia**. Diagnosis citopathol; 8: 222-7.
- De La Fuente V., D.; (2011). **Epidemiología de la infección y detección de tipos oncogénicos del VPH por tecnología de captura de híbridos en mujeres sin aparentes factores de riesgo**. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, España.
- Fox, H. (1990). **Current Problems in pathology of intraepithelial lesions of the uterine cervix**. Histopathology; 17-13
- Gearheart, P. (2004). **Papillomavirus Humano**. Medicine.
- Geosalud (2005). **Detección de Virus de Papiloma Humano en hombres mediante citología de raspado uretral utilizando la citología en fase líquida**, Disponible: www.geosalud.com/VPH/index%20VPH.htm
- Geosalud (2005). **Epidemiología del Virus de Papiloma Humano**. Disponible: www.geosalud.com/VPH/index%20VPH.htm

- Hall, S.; Wu, T.; Soudí, N.; Sherman, M. (2004). **Low-grade squamous intraepithelial lesion: Cytologic predictor of biopsy confirmation, Diagnosis Cytopathol**; 10:3-9.
- Hante, F.; Wilbur, D. (1995). **High grade cervical lesions following negative Papanicolaou smear; false negative or rapid progression; Diagnosis Cytopathol**; 12: 135-41.
- Hausen, H. (2002). **Papillomaviruses and cancer from basic studies to clinical application. Nature Reviews Cancer** N°2:342-50.
- Hernández S., R.; Fernández C., C; Baptista L, L. (1999). **Metodología de la Investigación**. 2da. Edición. Editorial Esfuerzo S.A. de C.V. México.
- Hudock, J.; Hanau, C.; Hawthome, C.; Jordan, A. (1995). **Predictor of Papillomavirus in patients with keratinización. Diagnosis Cytopathol**; 12: 28-31.
- Koss, L. (2002). **Displasia cervical clasificación. Obstec Gynecol**; 51:374.
- Kurman, R.; Solomon, D. (2004). **The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologyc diagnosis. Springer-verlag**. N. York.
- Magnelli G., A. (2001). **Obstetricia y Ginecología contemporánea**. 1era. Edición. Editorial Arte. Caracas-Venezuela.
- Mata M., H.; (2004). **Evaluación de la conducta diagnóstica y terapéutica de la neoplasia intraepitelial cervical en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo**. Tesis de postgrado. Universidad del Zulia, Maracaibo.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. (2007). **Anuario de Mortalidad 2006**. Caracas-Venezuela.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. (2009). **Incidencia estimada de cáncer en mujeres en Venezuela para el año 2007**. Registro Central de Cáncer de Venezuela. Caracas-Venezuela.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. (2010). **Anuario de Mortalidad 2008**. Dirección General de Epidemiología y Dirección de Información y Estadísticas de Salud. Caracas-Venezuela.

Muller, J. (2000). **On the natural and structural characteristics of cancer and those morbid growths which may be confounded with it** London Sherwood gilbert and piper.

Muñoz, N. (2003). **Epidemiologic classification on human papillomavirus. Types Associated with cervical cancer.** The New England Journal of medicine 348:61-9.

Rengifo, E. (1998). **NIC: Colposcopia y biopsia dirigida en el diagnóstico de lesiones iniciales del cuello uterino.** Ginecol-Obstet; 44(2):92-96.

Richart, R. (1996). **Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia** Cancer; 19: 1635-41.

Richart, R. (1967). **Natural History of cervical intraepithelial neoplasia.** Clin Obstet Gynecol; 10:748-52.

Richart, R. (1973). **Cervical intraepithelial neoplasia.** Pathol Annu; 8: 301-308.

Rivero, J. (2002). **Importancia de la tipificación del Virus del Papiloma Humano (VPH).** Revista Venezolana de Oncología; 14(3):176-177.

Salazar, E.; (2006). **Incidencia de cáncer en el Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital "Dr. Raúl Leoni Otero"-San Félix, Estado Bolívar. Lapso 2002-2006.** Universidad de Oriente, Bolívar.

Schiffman, M. (2007). **Human Papillomavirus and Cervical Cancer.** The Lancet; 370:890-7.

Somogyi, L. y cols. (2010). **Virus del Papiloma Humano (VPH): detección y tipificación en la consulta privada.** Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 70(3):160-166.

Steven P., M. (2000). **Oncología Ginecológica.** 2da. Edición. Marbán Libros, S.L. Madrid-España.

Torres, L. (2004). **Cáncer ginecológico. Diagnóstico y Tratamiento.** Editorial McGraw-Hill Interamericana 1:7-8.

Torrejón, R. (2002). **Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino. Estrategias de prevención.** *Salud total de la mujer*; 4(1):23-31.

Venegas, C. y cols. (2011). **Infección por Virus del Papiloma Humano: asociación entre infección genital y bucal.** *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*; 71(3):164-173.

ANEXOS
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PARTE I. REGISTRO.

I.1. N° de Historia:

I.2. Año del diagnóstico: 2009 () 2010 () 2011 () 2012 ()

PARTE II. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

II.1. Edad (años): 21-30 () 31-39 () 40 y más ()

II.2. Edo Civil: Casada () Soltera () Viuda () Concubina () Divorciada ()

II.3. Procedencia: _____

II.4. Ocupación: _____

PARTE III. ANTECEDENTES

III.1. Antecedentes personales de malignidad: Si () No ()

III.2. Antecedentes familiares de cáncer: Si () No ()

III.3. Antecedentes de hábito tabáquico: Si () No ()

III.4. Antecedentes de uso de ACO: Si () No ()

III.5. Antecedentes Gineco-obstétricos

III.5.1. Edad de inicio de relaciones sexuales (años): _____

III.5.2. Número de partos: 2 ó < () > 2 ()

III.5.2. Número de parejas sexuales: <3 () 3 y más ()

III.6. Antecedentes de ITS.

III.6.1. VPH: Si () No ()

III.6.2. Otras ITS: Si () No ()

PARTE IV. RESULTADOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

IV.1. Citología: ASCUS () NIC I () NIC II () NIC III ()

IV.2. Biopsia: ASCUS () NIC I () NIC II () NIC III ()

CARCINOMA ()

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO:**

TÍTULO	VPH Y COFACTORES DE RIESGO: PAPEL CAUSAL EN LA ONCOGÉNESIS DE CUELLO UTERINO. CONSULTA DE GINECOLOGÍA, HOSPITAL “Dr. LUIS RAZETTI”. BARCELONA, ESTADO ANZOÁTEGUI. 2009- 2012.
SUBTÍTULO	

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
Marval S., Marielis C.	CVLAC: CI: 16.852.158 E MAIL: marielis.marval@gmail.com
	CVLAC: E MAIL:

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

VPH, cofactores de riesgo, NIC, cáncer de cuello uterino.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÁREA	SUBÁREA
Postgrado	Especialista En Ginecología Y Obstetricia

RESUMEN (ABSTRACT):

El cáncer de cuello uterino es considerado la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Venezuela. La infección persistente por ciertos tipos oncogénicos de VPH, se señala como causa primaria de la mayoría de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y del cáncer cervical. Para conocer la relación de causalidad entre la infección por VPH y cofactores de riesgo con la carcinogénesis cervical en la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti", Barcelona, Edo. Anzoátegui, durante el periodo 2009-2012, se realizó una investigación documental retrospectiva, de carácter exploratorio, descriptivo, no experimental cuantitativo y de corte transversal. Se consideraron noventa y seis (96) historias de pacientes con reporte de citología y biopsia, que constituyeron la muestra de estudio. Se revisaron las historias, y se organizaron los datos estableciéndose año de la consulta, resultado de citología y biopsia, edad, antecedentes familiares de cáncer, hábito tabáquico, uso de ACO, paridad, número de parejas sexuales y antecedentes de ITS. Para la transcripción se utilizó el programa computarizado Microsoft Office, los resultados obtenidos se recabaron en una base de datos en Excel y se realizaron análisis para determinar la asociación o preponderancia de algunas variables (Prueba estadística Chi cuadrado con un nivel de significancia de 95% (p significativa $<0,05$) y se usó el programa estadístico SPSS 11.5 versión Windows (español). Se evidenció una incidencia de infección por VPH del 58,33% con una máxima de 18,75% en el año 2012. La lesión citológica más frecuente fue la NIC III (45,84%); 20,83% asociado a VPH positivo. El método para el diagnóstico definitivo de oncogénesis fue la biopsia, el hallazgo histopatológico más frecuente fue el carcinoma (79,17%), asociado el 37,50% a VPH positivo; la sensibilidad de la citología fue 94% y 100% la de la biopsia, la especificidad de la biopsia es de un 50% y de la citología 0%. Respecto a la asociación de VPH con cofactores se determinó: el grupo etario de 40 y más años presentó 27,08% de la infección, seguido por el de 31-39 con 21,87%; el 4,17% presentó antecedentes familiares de cáncer; 13,54% hábito tabáquico; 44,79% uso de ACO. El 32,29% de las mujeres con paridad mayor a 2 fue VPH positivo; como también el 42,71% de las mujeres con 3 ó más parejas sexuales. Todas las pacientes VPH positivo tenían antecedentes de ITS.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
Dr. Cardozo B., Luis	ROL	CA	AS	TU X	JU
	CVLAC:	C.I.: 4.033.759			
	E_MAIL	luis_cardozo_belisario@hotmail.com			
Dr Bracamonte., Luis	ROL	CA	AS	TU	JU X
	CVLAC:	C.I: 8.533.204			
	E_MAIL	luisarturobraca62@hotmail.com			
Dr. Orta, Alfonso	ROL	CA	AS	TU	JU X
	CVLAC:	CI 6.298.856			
	E_MAIL	Alfonsoorta@gmail.com			
	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:				
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2013	10	04
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
TESIS. VPH Y COFACTORES DE RIESGO.doc	Application/msword

CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS: A B C D E F G H I
J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v w
x y z. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9.

ALCANCE

ESPACIAL: _____ (OPCIONAL)

TEMPORAL: _____ (OPCIONAL)

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

POSTGRADO

ÁREA DE ESTUDIO:

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

INSTITUCION:

UNIVERSIDAD DE ORIENTE NÚCLEO ANZOÁTEGUI.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CU N° 0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda "SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009".

Leído el oficio SIBI - 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA

RECIBIDO POR *[Signature]*

FECHA 5/8/09 HORA 5:30

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

[Signature]
JUAN A. BOLAÑOS CUNTELE
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telf: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

DERECHOS

De acuerdo con el Artículo 41 del reglamento de Trabajos de Grados:

“Los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, el cual notificará al Consejo Universitario, para su autorización”

Marval S., Marielis C.

AUTOR

Dr. Cardozo B., Luis

TUTOR

Dr Bracamonte., Luis

JURADO

Dr. Orta, Alfonso

JURADO

Coordinadora Comisión Trabajo de Grado