

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**Factores de riesgo asociados con la gravedad de las alteraciones cito e
histopatológicas en mujeres con patología de cuello uterino en el hospital
de SOLCA – Núcleo de Quito durante el año 2007.**

MARCO ANTONIO YÁNEZ SOTOMAYOR

Tesis de grado presentada como requisito
para la obtención del título de Doctor en Medicina

Quito, Enero del 2009

©Derechos de Autor
Marco Antonio Yáñez Sotomayor
2009

Dedicatoria

A Dios dedico éste trabajo y mi vida como médico por ser mi más grande inspiración, la fuente de mi fortaleza y sabiduría.

Josué 1:9 Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios estará contigo en donde quiera que vayas.

Agradecimientos

A mis padres por la vida, la que ha estado llena de afecto, su modelo y confianza.

A mi hermano, abuelos y tíos, que han confiado y llegado siempre con palabras de aliento.

A mi querida Pili, por su amor, paciencia y ejemplo.

A mis segundos padres, Pili y Manuel por su apoyo y confianza.

A mi comité de tesis que ha decidido emprender este proyecto conmigo, a Dr. Enrique Terán, Dr. Mauricio Espinel y Dr. Rafael Febres Cordero por su apoyo incondicional y amistad. Al personal de SOLCA – Núcleo de Quito.

A mis profesores del Colegio de Ciencias de la Salud de la Universidad San Francisco de Quito por su guía en todo momento.

RESUMEN.

El cáncer del cuello uterino constituye la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial.⁶¹ Existen algunos factores que contribuyen al desarrollo de éste tipo de cáncer como el VPH (virus del papiloma humano), el cual es un agente carcinogénico así como también el comportamiento sexual.^{17, 20} El presente estudio tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal pretendió medir la prevalencia de la exposición (factores de riesgo asociados con la infección por VPH) y el efecto (alteraciones histo-citológicas) en una muestra aleatoria de 149 pacientes, representativa al universo con diagnóstico histopatológico de carcinoma escamoso invasor, in situ y displasia severa NIC III en el Hospital de SOLCA –Núcleo de Quito durante el año 2007.

Se encontró que la evolución del cáncer del cuello uterino es cada vez a menor edad, con alteraciones cervicales displásicas que avanzan con rapidez hacia el cáncer. Dado que el modo de transmisión del VPH genital es sexual, ciertos patrones de comportamiento como la edad temprana de inicio de la actividad no representó un riesgo, sin embargo, el tener múltiples parejas sexuales sí está asociado con un riesgo incrementado de adquirir la infección por VPH. Aunque la infección con el VPH es necesaria para la carcinogénesis, factores como la multiparidad (50%), el tabaco (13.4%) y el uso de anticoncepción hormonal (32%) si demostraron estar asociados con la presencia del cáncer cervical.

Palabras clave: cáncer de cérvix, virus del papiloma humano (VPH), factores de riesgo

ABSTRACT

The cervix cancer is the second cause of death among women around the World.⁶¹ There are several factors that contribute to the development of this type of cancer; factors such as the HPV (human papillomavirus virus) which is a carcinogenic agent and the sexual behavior as well.¹⁷ This is a descriptive-retrospective study, meant to be a cross-section looking for the prevalence of the exposition (risk factors associated for the infection by HPV) and the effect (histo and citologic alterations) in a 149-randomized sample. This was representative to the whole universe with diagnostics of invading squamous carcinoma, in situ carcinoma and severe displasia NIC III in SOLCA – Hospital, Núcleo de Quito during 2007.

We found that the incidence of cervix cancer was each time higher among younger women, beginning with cervical displasias that rapidly become cancer. Knowing that the transmission way of genital HPV is sexually, in this study certain patterns of behavior having sexual intercourse at an early age were not found to be a risk factor, however, having multiples sexual partners actually was an enhancement risk for acquiring the HPV infection. Other co-factors for this event as multiparty (50%), smoking (13.4%) and the hormonal contraception use (32%) demonstrated to be associated with the presence of cervical cancer.

Keywords: cervix cancer, human papillomavirus, risk factors.

TABLA DE CONTENIDO

Derechos de Autor	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Resumen	vi
Abstract	vii
Tabla de contenido	viii
Lista de Figuras	ix
1. INTRODUCCIÓN	
PARTE I Biología Virus del Papiloma Humano	1
PARTE II Clasificación, transmisión del VPH y su relación con el comportamiento sexual.	3
PARTE III Factores de riesgo infecciosos y no infecciosos	4
PARTE IV Etiología del cáncer cervical	11
PARTE V Cáncer del cuello uterino	12
PARTE VI Cáncer cervical a nivel mundial y en el Ecuador	14
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. OBJETIVOS	19
4. MATERIALES Y MÉTODOS	20
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	20
4.2 UNIVERSO DE LA MUESTRA	20
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	22
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	25
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
5. ASPECTOS BIOÉTICOS	26
6. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	26
6.1 RECURSOS NECESARIOS	26

6.2	LABORATORIO	26
7.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	26
8.	DISCUSIÓN	36
9.	CONCLUSIÓN	45
10	RECOMENDACIONES	47
10.	REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS	49

LISTA DE FIGURAS

TABLAS

Tabla No. 1	Tasas estandarizadas de incidencia de cáncer de cérvix en ciudades del Ecuador.	17
Tabla No. 2	Casos nuevos de Cáncer de cérvix por año el Hospital SOLCA de Quito.	18
Tabla No. 3	Operacionalización de Variables	22
Tabla No. 4	Antecedentes obstétricos de las mujeres incluidas en el estudio.	28

FIGURAS

Figura No. 1	Distribución por edad de las mujeres incluidas en el Estudio.	27
Figura No. 2	Escolaridad de las mujeres incluidas en el estudio.	29
Figura No. 3	Procedencia geográfica de las mujeres incluidas en el estudio.	29
Figura No. 4	Estado civil actual de las mujeres incluidas en el estudio.	30
Figura No. 5	Porcentaje de carcinoma escamoso invasor, carcinoma In situ y displasia severa NIC III por grupo de edad.	33
Figura No. 6	Porcentaje de carcinoma escamoso invasor, carcinoma In situ y displasia severa NIC III en mujeres fumadoras por grupo de edad.	34

1. INTRODUCCIÓN.

PARTE I. BIOLOGÍA VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Los papilomaviridae son especies de virus pequeños, no encapsulados, su forma es icosaedra y tienen un diámetro de 52-55 nm. Las partículas virales consisten en una molécula simple de doble cadena de ADN con alrededor de 8000 pares de bases que están unidas a histonas celulares y contenidas en una proteína de la cápsula. La cápsula está formada por dos proteínas estructurales L1 (late: tardía) de 55 kDa, que representa el 80% del total de la proteína viral y L2 de 70 kDa. ⁽¹⁾

El genoma está dividido en tres partes funcionales, la región temprana (E) que codifica las proteínas E1-E7 necesarias para la replicación viral; la región tardía (L) que codifica proteínas estructurales L1-L2 que son necesarias para el ensamble del virion; y una gran región no codificante que es llamada la región de control (LCR) que contiene elementos *cis* necesarios para la replicación y transcripción del ADN viral. ⁽¹⁾

Las proteínas más importantes en la oncogenicidad de éste virus son las E6 y E7. La expresión continua de las mismas parecen ser necesarias para mantener un fenotipo maligno. Estas actúan sinérgicamente para transformar a las células, aunque la proteína E7 es capaz de hacerlo de manera independiente.

⁽²⁾ A nivel molecular, la habilidad de E6 y E7 para transformar las células se relaciona en parte por la interacción entre sí y con la p53 y la retinoblastoma (Rb).

En condiciones normales, la p53 constituye un regulador negativo del crecimiento celular, controlando el tránsito del ciclo celular desde G0/G1 a la fase S y también como una proteína supresora de tumores.⁽³⁾⁽⁴⁾ Seguidamente de la unión entre E6 y p53, ésta última es degradada en presencia de una proteína asociada a E6.⁽⁵⁾ Esto permite un ciclo celular poco controlado y tiene un efecto anti apoptoico permitiendo la acumulación de mutaciones sin reparo en el ADN.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Esta puede ser la mayor causa de inestabilidad en las células que contienen los serotipos de VPH de alto riesgo. La interacción de E6 con p53 puede también afectar la regulación y/o degradación de la familia Src de los no – receptores de las cinasas de tirosina, ejerciendo potencialmente un rol en la estimulación de la actividad mitótica en células infectadas.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ En contraste con E6, la proteína E7 sensibiliza ampliamente a las células que contienen la proteína tipo p53 para la apoptosis, sin embargo, son excluidas del efecto aquellas que tienen una mutación en la p53.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Por otro lado la proteína conocida como retinoblastoma es influyente en la biología molecular del virus, ésta proteína inhibe el efecto positivo de la regulación del crecimiento en respuesta al daño del ADN, detiene el crecimiento celular e induce la apoptosis.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ E7 interactúa con la proteína Rb vía E2F/Rb. Al unirse, E2F es liberado y permite a la ciclina A que promueva el ciclo celular. La interacción de E7 con Rb puede permitir a las células con daño del ADN pasar la fase de crecimiento G1 normalmente por la acción de la proteína p53.⁽¹⁴⁾

Otras proteínas del HPV que pueden estar involucradas en la transformación maligna de una célula son E1 (regula la replicación de ADN y mantenimiento del virus en su forma episomal), E2 (regulación de la expresión de E6 y E7) y E5 (regulación del crecimiento celular).⁽¹⁵⁾

PARTE II. CLASIFICACIÓN, TRANSMISIÓN DEL VPH Y SU RELACIÓN CON EL COMPORTAMIENTO SEXUAL.

Más de 100 subtipos han sido descritos que podrían afectar al ser humano. Respecto a los resultados de estudios epidemiológicos, los 40 tipos de VPH que infectan el área genital pueden ser subdivididos en cepas de bajo riesgo, los mismos que están presentes principalmente en las verrugas genitales y en las lesiones intraepiteliales de bajo grado NIC1, y las cepas de alto riesgo que están frecuentemente asociados con el cáncer cérvico uterino invasor. Estudios realizados por la Agencia Internacional de Registro de Cáncer (IARC), de manera significativa han llegado a la conclusión que el grupo de alto riesgo para cáncer está comprendido por las cepas: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68; por otro lado, el siguiente grupo contiene cepas de bajo riesgo, las que muy raramente son encontradas en el cáncer e incluyen: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y la CP6108. Bajo circunstancias extremadamente raras fueron encontrados las cepas 6 y 11 en especímenes con cáncer cervical invasor, así, aunque estadísticamente el riesgo existente es insignificante, debe considerarse que las cepas de bajo riesgo también muestran características carcinogénicas bajo condiciones hasta ahora no determinadas pero de muy bajo grado.⁽¹⁶⁾

En relación a la transmisión y el comportamiento sexual, el contacto personal cercano es importante como factor de riesgo para la transmisión de los condilomas cutáneos.⁽¹⁷⁾ Mientras los condilomas anogenitales y la infección por VPH del cuello del útero son principalmente transmitidos por contacto genital.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

El predictor más consistente de infección genital por VPH ha sido la actividad sexual,⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ aunque no es necesario exclusivamente la penetración vaginal.⁽²²⁾

El riesgo de infección en mujeres está directamente relacionado al número de parejas sexuales masculinas⁽²⁰⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾, y el número de parejas sexuales femeninas con quien ha tenido relaciones el varón.⁽²⁰⁾⁽²⁷⁾

PARTE III. FACTORES DE RIESGO INFECCIOSOS Y NO INFECCIOSOS.

Está ahora claro que la infección por VPH es la causa preponderante para que exista cáncer de cuello del útero y sus lesiones precursoras. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de infección de VPH en la población general femenina y la relativa tasa baja de cáncer cervical, los factores medioambientales y genéticos del huésped pueden influenciar en la progresión de la infección al cáncer.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

COFACTORES INFECCIOSOS.

El papel etiológico central que tiene el VPH en la patología cervical ha conducido a la hipótesis que otro agente microbiológico que también infecte el epitelio cérvico vaginal pueda actuar como cofactor y aumente el riesgo para

cáncer cervical en presencia de infección por VPH de alto riesgo.⁽³¹⁾ El mecanismo propuesto incluye interacciones biológicas directas como co-activaciones virales de la replicación de VPH y efectos indirectos como daño de la barrera epitelial que protege contra la infección por VPH.

a. Virus del Herpes Simple (VHS).

Es uno de los virus más estudiados como un potencial co-factor en el cáncer cervical. Antes que fuera establecido el papel del VPH, el virus del herpes era un buen candidato como agente etiológico, ya que, de forma similar al VPH se podía asociarlo al comportamiento sexual. Sin embargo, el ADN de éste virus no fue consistentemente detectado en piezas con cáncer cervical.⁽³²⁾ La mayoría de estudios seroepidemiológicos encontraron una asociación moderada entre los anticuerpos del VHS tipo 2 y la neoplasia cervical. Un reporte de la IARC que reunió y analizó 7 estudios casos-control realizados en Brasil, Colombia, Marruecos, Perú, Filipinas, España y Tailandia, encontraron una alta seroprevalencia de VHS tipo 2 en 1158 casos de carcinoma de células escamosas y 105 casos de adenocarcinoma o adenoescamoso.⁽³³⁾

b. Chlamydia Trachomatis.

Es la bacteria que más comúnmente produce una infección de transmisión sexual, representa a un microorganismo intracelular obligado que tiene una prevalencia de 3-10% entre mujeres jóvenes sexualmente activas.⁽³⁴⁾ El 85-90% de infecciones por éste agente son asintomáticas por lo que pueden permanecer no diagnosticadas y no tratadas y así persistir por algunos meses o incluso

años.⁽³⁵⁾ Esta infección está asociada con metaplasia escamosa y ectopia hipertrófica, cuando la infección es crónica puede dejar secuelas incluyendo la enfermedad inflamatoria pélvica. Entonces, aunque *Chlamydia Trachomatis* es agente que produce una infección bacteriana tratable, es una importante causa de infección cervical intracelular crónica, por lo tanto una co-infección de largo tiempo con VPH de alto riesgo no es algo raro. En comparación con el VHS tipo 2, muchos más estudios epidemiológicos han reportado una asociación entre esta bacteria y neoplasias cervicales de alto grado o cáncer cervical invasor.⁽³⁶⁾

c. Otras infecciones.

Algunos otros agentes infecciosos no virales han sido postulados como cofactores para cáncer cervical. Se han hecho estudios asociando la infección por VPH y vaginosis bacteriana por *Trichomona Vaginalis* pero ninguno ha demostrado un poder estadístico verdadero.⁽³⁷⁾ Smith investigó la relación de *Neisseria gonorrhoeae* con el cáncer cervical pero no encontró asociación.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾ Existe también escasa evidencia de alguna asociación con *Candida Albicans*⁽³⁸⁾ ó *Treponema Pallidum*.⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾

COFACTORES NO INFECCIOSOS.

Dentro de la amplia lista de posibles cofactores involucrados en ésta enfermedad nos enfocaremos en aquellos con mayor sustento como son el cigarrillo, uso de anticonceptivos orales, paridad, estado nutricional y factores genéticos.

a. Cigarrillo.

El rol del tabaco en la etiología del cáncer cervical ha sido un tema de debate por muchos años. En una extensa revisión de la literatura, Winkelstein reportó que 15 de 18 estudios demostraron un incremento significativo del riesgo de cáncer del cuello del útero en mujeres fumadoras.⁽⁴¹⁾ En otra revisión del mismo autor durante los años 1986-1989, mencionó que 11 de 15 estudios mostraron asociaciones significativamente positivas de diferente magnitud en este caso. A pesar de éstas evidencias, aún es muy cuestionable su asociación, la discrepancia se basa en una probable mala clasificación con respecto a la exposición al VPH. Además, antes de 1990 no se midió el estado del VPH o del control de la actividad sexual que se conoce que difiere con relación al estado de ser fumadora. Desde 1990, la mayoría de estudios han mostrado una asociación significativa entre el fumar cigarrillo, el cáncer cervical y las lesiones precursoras.⁽⁴²⁾

En estudios caso – control: Muñoz hizo el primer análisis de importancia y comparó el fumar cigarrillo con lesiones NIC3 (displasia severa y carcinoma in situ) en 218 mujeres positivas para VPH en Colombia y España. Ninguna asociación fue encontrada, pero el estudio tiene un bajo poder estadístico.⁽⁴³⁾ En una comparación de casos de NIC1 y NIC3 en Estados Unidos, Ho observó una relación dosis respuesta significativa en el incremento del riesgo entre mujeres que fumaban 10 o más cigarrillos por día respecto a aquellas no fumadoras.⁽⁴⁴⁾

Entre mujeres con una infección por VPH de alto riesgo, Hildesheim observó un incremento del riesgo de dos veces para desarrollo de lesión

intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y cáncer cervical entre fumadoras periódicas y formales.⁽⁴⁵⁾ En un estudio multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos no se observó un significativo incremento en el riesgo para desarrollo de adenocarcinoma o carcinoma de las células escamosas en mujeres fumadoras.⁽⁴⁶⁾

Plummer reunió 8 estudios caso-control de la IARC de cáncer cervical invasor y 2 estudios en cáncer in situ que sumaban alrededor de 1600 pacientes en el análisis y determinó que aquellas fumadoras formales y corrientes tenían 2 veces más riesgo para cáncer cervical comparado con aquellas que nunca lo han hecho. El incrementar la intensidad o la duración de fumar no mostró riesgo significativo adicional.⁽⁴⁷⁾

b. Anticoncepción oral.

El uso de anticonceptivos orales, más comúnmente aquellos que combinan los estrógenos y la progesterona han sido relacionados con el desarrollo de lesiones cervicales preinvasivas e invasivas.⁽⁴⁸⁾

Hay un gran número de estudios realizados que muestran variabilidad en sus resultados, sin embargo se puede resumir que ningún estudio reportó un incremento significativo de riesgo para cáncer cervical. El único en el que se observa una diferencia es un meta – análisis restringido solo para mujeres VPH(+), donde Smith observó un incremento significativo del riesgo (OR: 2.5;95%, CI 1.6-3.9) para desarrollo de NIC3 y cáncer cervical invasor solo para el uso de anticoncepción oral por más de 10 años.⁽⁴⁹⁾

c. Paridad.

Por muchas décadas, se ha considerado que una paridad elevada puede incrementar el riesgo para desarrollar carcinoma in-situ o cáncer invasivo de cérvix. Sin embargo, muchos de estos estudios no controlaron la presencia de infección por VPH u otras variables en la historia sexual que pueden potencialmente producir confusión. En pacientes positivas para VPH, un estudio conducido por la IARC donde se reunió a 10 estudios caso-control, demostró una significativa asociación en la que se estimó un OR: 1.81 en mujeres que reportaron uno o dos embarazos a término comparado con aquellas que eran nulíparas. El riesgo aumentó aún más a OR: 3.82 entre aquellas que habían tenido al menos 7 embarazos a término. ⁽⁵⁰⁾

d. Estado nutricional.

Wideroff examinó la asociación entre vitamina A, C, E, B-caroteno, folatos, zinc y el riesgo para HSIL incidental entre mujeres residentes en Oregon-USA. Aunque el riesgo parece ser bajo entre aquellas que consumían altas concentraciones de B-caroteno, folato, zinc, ninguna de éstas asociaciones alcanzaron suficiente significado estadístico. ⁽⁵¹⁾

En otro estudio Ho no observó asociaciones significativas entre el retinol sérico y el NIC1-3 en mujeres americanas; en este estudio se examinó a los carotenoides, alfa tocoferoles, y concentraciones de vitamina C consideradas separadamente.

e. Factores genéticos.

Relaciones familiares de cáncer cervical ha sido investigado como un marcador potencial de susceptibilidad para heredar una condición médica como ésta. Estudios poblacionales que ha recogido éstos datos en lugares como Suecia, Islandia, América han encontrado de manera consistente un riesgo incrementado para carcinoma in situ o invasor entre mujeres que tienen un familiar en primer o segundo grado con cáncer cervical. ⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾

El registro nacional de cáncer en Suiza sugirió que los genes son responsables de menos del 30% de tumores cervicales. ⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾ En un estudio caso – control en Latinoamérica que incluyó a 481 pacientes con cáncer cervical invasor y 801 controles, Brinton encontró una tendencia familiar para todos los tipos celulares en el cáncer cervical. Mujeres que tenían una historia familiar de cáncer cervical tuvieron 2.49 veces más riesgo de adenocarcinoma, 9.93 mas riesgo de carcinoma adenoescamoso, y 3.11 de carcinoma de células escamosas.⁽⁵⁶⁾ Estudios familiares están limitados en su capacidad de separar completamente los efectos que pueden ser atribuidos a la susceptibilidad genética de aquellos que tienen relación directa con efectos comunes medioambientales o de comportamiento. Sin embargo, los reportes han mostrado consistentemente que existe un componente familiar y estudios futuros ayudarán a identificar biomarcadores que permitan precisar mejor estos datos.

PARTE IV. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICAL.

La asociación entre la infección por VPH y el desarrollo de neoplasia cervical han sido consistentemente comprobadas por estudios epidemiológicos y moleculares. La infección es considerada necesaria para el desarrollo de neoplasia cervical, sin embargo, debido a que la mayoría de mujeres infectadas con VPH no desarrolla lesiones cervicales de alto grado o cáncer, este agente solo no es suficiente para ser causante de éstas alteraciones. ⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾

Los pasos necesarios para que exista la carcinogénesis incluye inicialmente la infección por VPH, persistencia de esa infección, progresión a lesiones pre cancerosas y eventualmente invasión. Si no llega a la última fase, hay que mencionar que este proceso puede ser reversible con la eliminación de la infección del VPH. Se puede dividir a esta enfermedad en dos partes, una infección con una carga viral baja que no produce alteraciones microscópicas evidentes y unas infecciones de carga viral alta que si lo hace. ⁽⁵⁹⁾

Al estudiar la transición de la infección por VPH hacia precáncer se debe inicialmente poner mucha atención hacia los tipos de VPH cancerígenos y de éste grupo de mujeres infectadas, las características virales, factores del huésped y cofactores de comportamiento que incrementan o disminuyan la progresión del riesgo. La persistencia del VPH es a la larga el factor determinante de mayor importancia que valore progresión. ⁽⁶⁰⁾

PARTE V. CANCER DEL CUELLO UTERINO

El sistema reproductivo femenino incluye estructuras externas e internas, entre las estructuras internas tenemos al útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la vagina. El útero está compuesto por el cuerpo del útero y el cérvix en su parte más distal que es la región más delgada del mismo y forma un canal que se une con la vagina. Las trompas de Falopio se extienden desde la parte más externa del cuerpo del útero hacia los ovarios. La vagina forma parte del canal del parto y es la estructura limítrofe que se une con las estructuras femeninas externas. Entre las estructuras externas se encuentran el monte de venus, los labios mayores y menores, el clítoris y el periné.

El cérvix esta compuesto por un Os interno que se abre hacia la cavidad uterina, el canal cervical que une el Os interno con el Os externo, el exocérvix que es la porción más distal y externa del cérvix endocervical que tiene una superficie convexa y el Os externo que comunica al cérvix con la vagina. ⁽⁶¹⁾

Dos tipos de epitelio se encuentra ubicados a nivel distal del cérvix (exocérvix), el epitelio columnar (EC) que cubre el endocérvix y el epitelio escamoso estratificado (EEE) que cubre el exocérvix. El punto donde ambos epitelios se encuentran se conoce como la unión escamo – columnar (UEC), durante el paso de los años en la mujer esta UEC va cambiando de posición en el cérvix, en la infancia la UEC está ubicado a nivel del final del canal endocervical, sin embargo en la etapa de la edad reproductiva ésta unión se moviliza hasta la porción externa del exocérvix exponiendo al epitelio columnar al entorno de la vagina. Simultáneamente, en ésta región va produciéndose un cambio, la

metaplasia en la que se va cambiando el epitelio columnar por células escamosas estratificadas inmaduras o maduras. El área comprendida entre el epitelio escamoso estratificado inicial y el original columnar se conoce como la zona de transformación y en la mayoría de los casos los cambios morfológicos a nivel celular en ésta región está en relación con presencia de cáncer cervical ya que ésta zona es más sensible por tal razón las neoplasias intraepiteliales del cuello del útero son más frecuentes que aparezcan en la etapa reproductiva ya que la metaplasia está más activa. ⁽⁶¹⁾

El epitelio escamoso estratificado está formado por cuatro capas: a. capa basal (compuesto por células inmaduras), b. capa parabasal, c. estrato granuloso o capa intermedia y d. estrato córneo o capa celular madura.

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado ocurren en la mucosa de la vagina, cérvix o vulva. Estas lesiones son producidas principalmente por la infección de cepas de VPH de alto bajo y alto riesgo oncogénico. Estas lesiones de bajo grado se caracterizan por cambios leves en la estructura, organización y morfología celular. Así, en la Neoplasia intraepitelial 1 (NIC1) existen alteraciones en las células inmaduras de la capa basal, presencia de coilocitos en la capa granulosa las cuales sirven como marcadores de infección por VPH, cambios que pueden ser apreciados en la citología o examen Papanicolaou. Aproximadamente 35-40% de NIC1 es causado por el VPH (6, 11, 16, 18). Otras lesiones benignas llamadas condilomas pueden aparecer a nivel de la vulva,

mucosa de la vagina o cérvix. La acción de proteínas oncogénicas, principalmente E6 – E7 incrementa la división en la capa basal y como resultado provocan un engrosamiento del resto de capas superiores a la basal llevando a una continua hiperplasia del epitelio. Además, existe un aumento en la producción de tejido conectivo y redes vasculares que son necesarios para la proliferación del epitelio y la formación de la estructura macroscópica llamada condiloma o verruga genital, los mismos que están relacionados con la infección por VPH 6 u 11. ⁽⁶¹⁾

Las lesiones intraepiteliales de alto grado son causadas generalmente por cepas de VPH de alto riesgo oncogénico que pueden llevar a desarrollar lesiones a nivel del cérvix, vagina o vulva como precáncer o cáncer (Neoplasias intraepiteliales 2/3, NIC2/3). La infección por VPH es necesaria, cuando el virus tiene contacto y llega a la célula del huésped emite su ADN el mismo que se integra al ADN del huésped. La proteína temprana E2 (responsable de la inhibición de E6-E7) se inactiva produciendo una sobre expresión de E6-E7 y favoreciendo posteriormente la replicación de las células alteradas. La progresión no controlada en la división celular lleva a la formación de las lesiones intraepiteliales de un grado alto. NIC2/3 y cáncer invasor está asociado con la infección por las cepas del VPH 16 y 18 en el 70% de los casos. ⁽⁶¹⁾

PARTE VI. CANCER CERVICAL A NIVEL MUNDIAL Y EN EL ECUADOR.

Es importante tomar en cuenta el hecho de que el cáncer del cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres y es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial; alrededor del 80% del cáncer en el

cuello del útero se presenta en países en vías de desarrollo. Aproximadamente 630 millones de personas están infectadas por VPH, globalmente 500.000 casos de cáncer son diagnosticados anualmente, 300.000 mujeres mueren cada año. La incidencia estimada anual de displasia de bajo grado es 30 millones de casos, y la de alto grado 10 millones. ⁽⁶¹⁾

A pesar del gran esfuerzo técnico y económico que se ha dedicado a éste problema aún se mantiene como un área de salud pública que necesita más atención.

A nivel nacional, Ecuador ha ejecutado el programa de tamizaje basado en citología convencional (Papanicolaou, 1985), tratando de reducir al máximo la utilización de recursos en las lesiones de bajo grado y estimulando el oportuno y eficaz tratamiento en aquellas de alto grado. Desde hace veinte años se ha podido determinar valores estadísticos de gran validez relacionados al cáncer gracias al funcionamiento del Registro Nacional de Tumores radicado en la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, Núcleo Quito (SOLCA) en convenio con el Ministerio de Salud Pública y el Instituto de Estadísticas y Censos.

En la publicación efectuada por el Registro Nacional de Tumores en Julio 2004, se ha podido establecer una base epidemiológica muy importante sobre el cáncer; en lo que respecta al cáncer cérvico uterino in situ e invasor. Se han determinado diferencias evolutivas estimulantes desde el año 1985 hasta el 2002 gracias al efecto producido por la aplicación del programa de tamizaje. ⁽⁶²⁾ Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos Quito-Ecuador está registrado en el décimo

lugar en el mundo con las más altas incidencias de cáncer cérvico uterino; ubicándose en Latinoamérica sólo detrás de Brasil-Goiania (No.3), Argentina-Concordia (No. 5) y Colombia-Cali (No.8) ⁽⁶³⁾

En éste período se puede determinar que el número total de casos de cáncer de cérvix invasor e in situ suman 2385 y 1322 respectivamente hasta el año 2002. Revisando las tasas estandarizadas en estos grupos se observa que las mismas van disminuyendo considerablemente; así, el cáncer de cérvix invasor tiene una tasa de 35.6 (1985) y 27 (2002), un rango entre 19 – 37.2 y una media de 22.3; el cáncer in situ una tasa de 13.8 (1985) y 12.4 (2002), con mayor variabilidad increciendo y decreciendo, un rango entre 4.4 – 20.4 y una media de 16. ⁽⁶³⁾

Se aprecia un impacto realmente significativo ya que la frecuencia relativa en el cáncer de cérvix invasor ha disminuido por cada cien mil habitantes de 14.8 en el período 1985-1989 a 9.8 en el período 2000-2002; de igual manera en el cáncer in situ de 9.9 en 1985-1989 a 3.5 en 2000-2002. La tasa de incidencia estandarizada también ha disminuido por cada cien mil habitantes de 32 a 20.3 en el cáncer de cérvix invasor y de 16.6 a 6.7 en el cáncer in situ en los períodos ya definidos anteriormente. La tasa de mortalidad estandarizada por cada cien mil habitantes está empezando a demostrar cambios alentadores bajando de 10.1 en el período 1995-1999 a 7.9 en el 2000-2002 para el cáncer cervical invasor. En general, éstas reducciones se han hecho principalmente a expensas del grupo de focalización del programa de tamizaje vía citología entre los 35 y 64 años de edad. ⁽⁶³⁾

A nivel nacional, hay regiones que cuentan con estadísticas muy altas y alarmantes, así por ejemplo, las tasas estandarizadas por cien mil habitantes reportan:

TASAS (por cien mil habitantes)

CIUDADES	Cáncer Invasor	Cáncer in Situ
QUITO (2000-2002)	20.3	6.7
Cuenca (1997-2002)	22.1	5.9
Manabí (2000-2001)	20.7	49.3
Guayaquil (1999-2002)	26.1	20.6
Loja (2000-2002)	32.6	18.9
Machala (1999-2001)	44.8	29.9

Tabla No.1 Tasas estandarizadas de incidencia de cáncer de cérvix en ciudades del Ecuador. ⁽⁶³⁾

En SOLCA, período 2000-2003 se contabilizaron 1443 casos totales de cáncer de cérvix, de los cuales 1272 son Ca invasor. Posteriormente, se ha analizado la estadística entre el año 2003 al 2006 y se calcula que el cáncer invasor ha bajado de 26% a 20%. ⁽⁶³⁾

En el reporte del año 2000 al 2006 se registraron 12353 casos de cáncer de todos los tipos. ⁽⁶²⁾ Solo en el año 2006 se reportaron 1935 casos de cáncer de todos los tipos. De éstos 1935 existió 304 casos de cáncer de cérvix (Ca. invasor: 247 y Ca in Situ: 57) equivalentes a una prevalencia de Ca. Invasor: 20% y Ca in Situ: 4% del total de tumores para el año 2006. En una revisión detallada del total de

cánceres tipo in situ o invasor desde el 2006 hasta el 2007 he podido resumir lo siguiente: ⁽⁶³⁾

Tabla No.2 Casos nuevos de Cáncer de Cérnix por año.

AÑO	IN SITU	INVASOR	TOTAL
2000	68	321	389
2001	20	309	329
2002	32	310	342
2003	48	331	379
2004	54	296	350
2005	23 (60%info)	116 (60%info)	139
2006	59	267	326
2007	61	272	333

JUSTIFICACIÓN:

Es apremiante buscar caminos para mejorar la salud de forma global y en particular de las mujeres, para facilitar más su participación en el desarrollo y estructura económica, social y política de nuestro país. Dado que en el Ecuador, la morbi-mortalidad por cáncer cervicouterino es una de las más altas de la región, cualquier estrategia que permita su identificación temprana, o al menos a las mujeres con mayor riesgo para presentar esta patología, aseguraría un escalón más hacia la consecución de estas metas. Es importante, por lo tanto, que se ponga atención oportuna en el estudio de los principales factores de

riesgo asociados con el desarrollo de ésta patología, así como de sus consecuencias.

El estudio que se presenta busca cubrir una necesidad apremiante en el campo de la ginecología y salud pública en relación al problema que involucra el cáncer del cuello del útero. Mediante la determinación de los factores de riesgo asociados con alteraciones en el cuello del útero se podrá identificar tendencias sobre este problema en nuestro país y potencialmente diseñar más y mejores estrategias para reducir su impacto sobre esta población en compromiso. Además, permitirá el planteamiento de futuros estudios biomoleculares como genotipificación del virus y su relación con la oncogenicidad.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la prevalencia de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer y displasia del cuello del útero, en mujeres con alteraciones cervicales que acudieron al Hospital de SOLCA – Núcleo de Quito durante el año 2007.

Objetivos Específicos:

- Identificar variaciones dependientes de la edad con el desarrollo de cáncer y displasia del cuello del útero, en mujeres con alteraciones cervicales que acudieron al Hospital de SOLCA – Núcleo de Quito durante el año 2007.
- Evaluar la relación entre paridad e inicio de la actividad sexual con el desarrollo de cáncer y displasia del cuello del útero, en mujeres con

alteraciones cervicales que acudieron al Hospital de SOLCA – Núcleo de Quito durante el año 2007.

- Investigar el impacto de la escolaridad sobre el desarrollo de cáncer y displasia del cuello del útero, en mujeres con alteraciones cervicales que acudieron al Hospital de SOLCA – Núcleo de Quito durante el año 2007.

MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

El presente constituye un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo y de corte transversal o también llamado estudio de prevalencia ya que pretende medir la prevalencia de la exposición (prevalencia de los factores de riesgo para infección por VPH) y del efecto (alteraciones histopatológicas y citológicas determinadas mediante exámenes). Es decir, este estudio nos permitirá estimar la magnitud y asociación de los factores que se han definido mundialmente como de riesgo para infección por VPH y desarrollo de cáncer del cuello uterino en una muestra significativa y representativa del año 2007.

4.2 UNIVERSO DE LA MUESTRA

El universo del estudio comprendió la población de mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix in situ, invasor y displasia severa NIC III determinado mediante histopatología y atendida en SOLCA durante el año 2007. En SOLCA, aproximadamente se diagnosticaron entre 300 – 360 nuevos casos de cáncer de cérvix in situ y de cáncer invasor al año. Este universo es representativo de la población nacional por constituirse

SOLCA en un centro de concentración del cáncer en el Ecuador sin distinción de estrato socioeconómico ni etnia. De acuerdo al universo planteado, a la prevalencia de cáncer de cérvix existente en nuestro medio que es 24% y aceptando un error del 5% con intervalo de confianza igual a 95% se usó el programa Epiinfo v.6.04 y se definió que 120 expedientes médicos de pacientes atendidas fueron significativas para asegurar un adecuado poder estadístico en este estudio.

Se consideró que el Hospital de SOLCA – Núcleo de Quito es el lugar adecuado para realizar esta investigación. Este hospital es el centro de referencia a nivel nacional en relación a problemas oncológicos por mantener un record estadístico y epidemiológico único, por lo que maneja el Registro Nacional de Tumores del Ecuador y es nuestro representante oficial ante la comunidad científica - oncológica internacional. Desde la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de SOLCA-Quito, se escogió de manera aleatoria con la ayuda del programa Epiinfo v.6.04 a 149 pacientes repartidas en alrededor de 12 por mes. Posteriormente, los expedientes médicos fueron revisados para extraer la información necesaria para completar las variables del estudio y se llevó completo cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Tabla No.3 Variables.

	VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	CODIFICACIÓN	ESTADÍSTICA
1	Código	Identificación de cada paciente	Numérica	0-149	-----
2	H. Clínica	Determinación del expediente medico	Numérica		-----
3	Edad	Temporalidad de vida	Categórica	1. Menor de 18a: Si: 0 No: 1 2. Mayor de 18a: Si: 0 No: 1 3. Menor de 49a: Si: 0 No: 1 4. Mayor de 49a: Si: 0 No: 1 5. 20-30a: Si: 0 No:1 6. 31-40a: Si: 0 No:1 7. 41-50a: Si: 0 No:1	Frecuencias y Proporciones.
4	Parejas sexuales	Número total de compañeros sexuales	Categórica	0 -2 parejas: Si: 0 No:1 3-mas parejas: Si: 0 No: 1	Frecuencias y Proporciones
5	Paridad	Número total de embarazos.	Categórica	Nulípara: Si: 0 No: 1 Para-Multípara: Si: 0 No: 1 1-3 hijos: Si: 0 No: 1 4-mas hijos: Si: 0 No: 1	Frecuencias y Proporciones
6	Anticoncep-	Método para controlar la fertilidad y transmisión	Categórica	Uso: Si: 0 No: 1	Frecuencia y Proporciones

	ción.	de ETS.			
7	Tabaquismo	Historia de fumar al menos 5 unidades por día	Categórica	Uso: Si: 0 No: 1	Frecuencia y Proporciones.
8	Instrucción	Nivel de escolaridad	Categórica	Ninguna: Si: 0 No: 1 Primaria: Si: 0 No: 1 Secundaria: Si: 0 No: 1 Superior: Si: 0 No: 1	Frecuencias y Proporciones
9	Estado Vital	Vivo o muerto	Categórica	Vivo: Si: 0 No: 1	Frecuencias y Proporciones
8	Citología	Cambios citológicos de un cepillado endocervical. Clasificación Bethesda (Ca escamoso células invasoras y LIE alto grado). Clasificación NIC: (NIC y Carcinoma) Gérmen: Vaginosis, Flora cocoide, bacilar, cambios HPV. Frotis: Inflamatorios (leve, moderado, severo), Hemorrágicos, Necrótico.	Categórica	Carcinoma escamoso de células invasoras: Si: 0 No: 1 LIE Alto grado: Si: 0 No: 1 NIC: Si: 0 No: 1 Carcinoma: Si: 0 No: 1 Inflamatorio Hemorrágico severo: 0 Inflamatorio moderado: 1 Necrótico: 2 Inflamatorio severo: 3 Necrótico Hemorrágico: 4 Sin Germen: 0 Vaginosis B: 1 Flora Bacilar: 2 Flora cocoide: 3	Frecuencias y Proporciones

				Flora cocoide/Vaginosis B.: 4 Vaginosis B/Cambios HPV: 5 Cambios HPV: 6 Flora bacilar/Cambios HPV: 7	
9	Histología	Determinación histopatológica de presencia de cáncer.	Categórica	Carcinoma invasor: Si: 0 No: 1 Carcinoma in situ: Si: 0 No: 1 Displasia severa NIC III: Si: 0 No: 1 Carcinoma (invasor/in situ): Si: 0 No: 1 Displasias (NIC III): Si: 0 No: 1	Frecuencias y proporciones.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

a. Criterios de inclusión.

1. Pacientes pertenecientes al registro nacional de tumores de SOLCA-Quito.
2. Expedientes médicos electrónicos de pacientes con diagnóstico de cáncer o displasia de cérvix confirmada por médico patólogo de SOLCA (Dr. Felipe Rosales)
3. Pacientes que tengan completos los datos del expediente médico, si no lo tienen se podrá llamar por teléfono a completar.
4. Muestra representativa previa aleatorización por meses del año 2007.

b. Criterios de exclusión.

1. Pacientes que no cuenten con un claro expediente médico o no tengan archivados los resultados de la histopatología y citología del cérvix, a pesar de comunicación telefónica.

4.5 ANALISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados que registrados en una hoja electrónica de Excel fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS v.16.0 con el aval de la Facultad de Medicina de la Universidad San Francisco de Quito, que permitió realizar análisis univariado y multivariado. Las variables cualitativas fueron expresadas como porcentajes, y para la determinación de significancia estadística se utilizó la prueba de Chi², estableciendo como tal un valor p menor a 0.05.

5. ASPECTOS BIOETICOS.

Dado que los resultados de ésta investigación no ejercerán ningún impacto que modifique el estado actual de las pacientes cuyos exámenes y expedientes fueron utilizados, no fue necesaria la aplicación de un consentimiento informado. Sin embargo, hay que mencionar que se obtuvo el permiso oficial necesario para proceder en este sentido por parte del Directorio del Hospital SOLCA-Núcleo de Quito.

6. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

6.1 RECURSOS NECESARIOS.

Las variables expuestas anteriormente serán registradas directamente en una base de datos electrónica para posteriormente proceder al análisis estadístico. Los datos correspondientes a ello representan la información mínima necesaria que hemos planteado para cumplir con nuestros objetivos.

6.2 LABORATORIO.

No se realizará ningún procedimiento que requiera el trabajo en laboratorio.

7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Los siguientes datos representan a los resultados obtenidos del estudio de prevalencia de factores de riesgo asociados con el desarrollo de alteraciones histopatológicas y citológicas en el cuello del útero de 149 mujeres escogidas

mediante aleatorización durante el año 2007 en el Hospital Oncológico de SOLCA – Núcleo de Quito.

El presente estudio encontró que el 52.8% de mujeres con alteraciones del cuello uterino eran menores de 50 años de edad (Figura 1). En relación a la paridad, tan solo una mujer (0.7%) era nulípara y el 64.4% tenían al menos 4 hijos o eran grandes multíparas (tabla 1). El 83.9% de mujeres reportó dos o menos compañeros sexuales, sin embargo, según los datos obtenidos, el 97.3% de mujeres han iniciado su actividad sexual antes de los 25 años, siendo aquellas que iniciaron antes de los 18 años las que representaron un 67.8% (tabla 1).

Figura No. 1. Distribución por edad de las mujeres incluidas en el estudio.

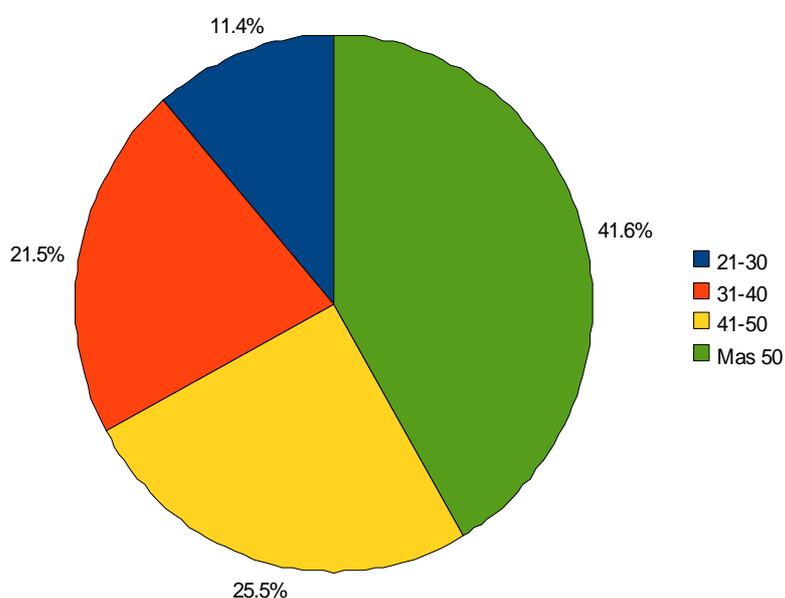


Tabla No. 4 Antecedentes obstétricos de las mujeres incluidas en el estudio.

PARIDAD	N (%)
0 Hijos	1 (0.7)
1-3 Hijos	52 (34.9)
4 - más hijos	96 (64.4)
PAREJAS SEXUALES	
1-2 Parejas	125 (83.9)
3 – Más	24 (16.1)
IVSA	
Menores de 18 años	101 (67.8)
19 - 25 años	44 (29.5)
Mayores de 26 años	4 (2.7)

El nivel de escolaridad en la población estudiada fue mayoritariamente primaria (Figura 2). Desde el punto de vista geográfico, el 81.9% pertenecieron a la región sierra del país (Figura 3). Finalmente, en la muestra estudiada, del año 2007 existieron 5 fallecimientos confirmados (3.4%).

Figura 2. Escolaridad de las mujeres incluidas en el estudio.

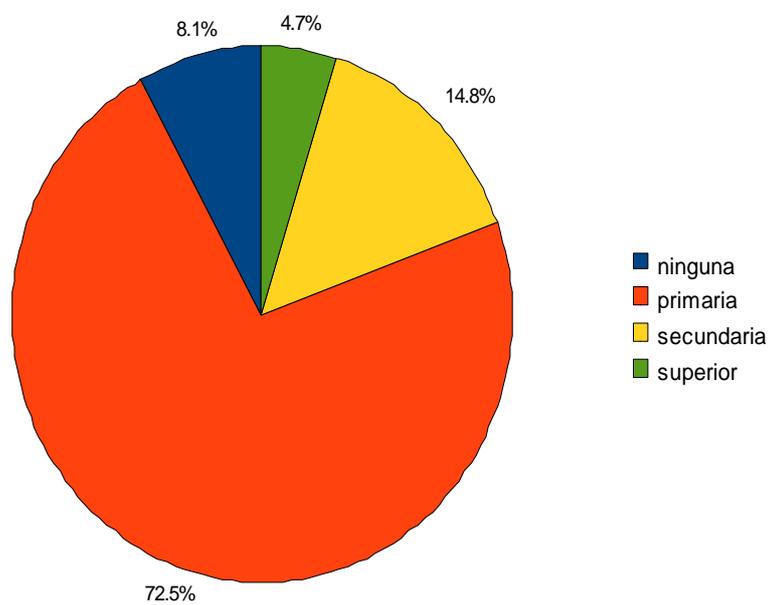
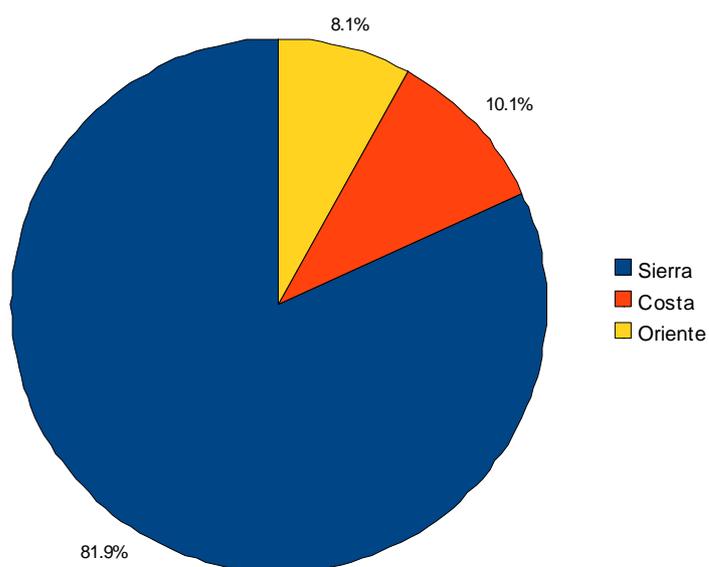
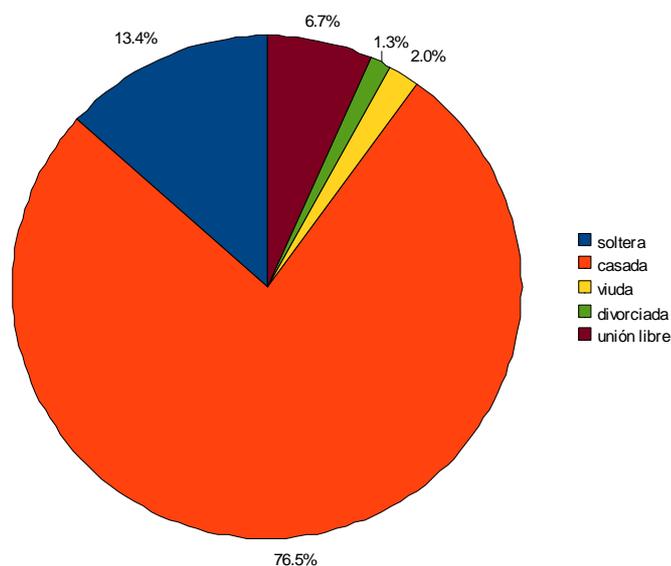


Figura 3. Procedencia geográfica de las mujeres incluidas en el estudio.



Finalmente, con relación a su estado civil actual, cerca de las dos terceras partes de las mujeres estudiadas estaban casadas o se encontraban en unión libre (figura 4).

Figura 4. Estado civil actual de las mujeres incluidas en el estudio



El uso de anticonceptivos estuvo presente en el 38.7% (n= 57) de las mujeres estudiadas, mientras que respondieron positivamente al consumo de cigarrillo el 13.4% (n= 20) de todas ellas.

Hay que recordar que este estudio fijó su muestra desde un universo que incluía a toda alteración tipo displasia o cáncer del cuello uterino y posteriormente se escogería a las 149 pacientes, quienes tenían diagnósticos histopatológicos de cáncer cérvico-uterino (invasor o in situ) y de displasia NIC III. Así, histopatológicamente el carcinoma invasor representa un 50.3%, el carcinoma in situ un 16.1% y la displasia severa NIC III un 33.6%

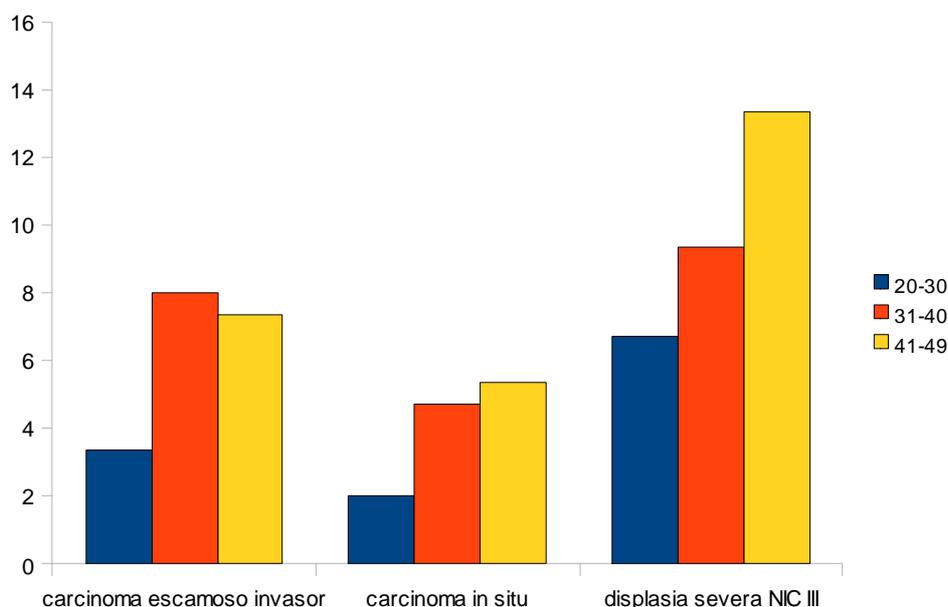
En relación al diagnóstico citológico, en la clasificación NIC, el carcinoma representa un 27.5% y la displasia NIC III un 29.5%. En el Bethesda, el carcinoma

escamoso de células invasoras suma un 27.5% y el LIE de alto grado un 57%. En el frotis, la inflamación severa y severa hemorrágica son las más frecuentes que juntas equivalen un 65.7% y en la alteración citológica que se asocia con la presencia de gérmenes se ha encontrado que la vaginosis bacteriana representa un 39.6% y la presencia de VPH junto a otro germen fue determinada en un 14.1%.

En relación a la edad, en un corte hecho para mujeres menores a 49 años encontramos que en diagnósticos histopatológicos el carcinoma escamoso invasor fue significativamente menor que en las mayores de 50 años (18.1% vs. 32.9% respectivamente, $X^2=35.53$, $p=0.000$), pero en cambio, el carcinoma in situ aún cuando fue más frecuente en el grupo de menores de 49 años (12.7%) que en las mayores de 50 años (5%), no alcanzó significancia estadística $X^2=2.56$, $p=0.12$. En el caso de la displasia severa NIC III, ésta estuvo presente en el 30.2% de las mujeres menores de 49 años, mientras que tan solo se la encontró en el 0.03% las mayores de 50 años ($X^2=29.79$, $p=0.000$). En la citología, según la clasificación Bethesda, el carcinoma escamoso de células invasoras en este grupo de mujeres menores de 49 años fue significativamente menos frecuente (8.7% vs. 18.8% respectivamente, $X^2=17.5$, $p=0.000$), todo lo contrario que el LIE de alto grado (44.3% vs. 12.7%, $X^2=28.27$, $p=0.000$). Para la clasificación NIC, el carcinoma fue significativamente menor en las menores de 49 años (8.7% vs. 18.1% respectivamente, $X^2=15.95$, $p=0.000$), pero la displasia NIC I-III fue significativamente mas frecuente que en las mayores de 50 años (41.6% vs. 8.7% respectivamente, $X^2=34.8$, $p=0.000$).

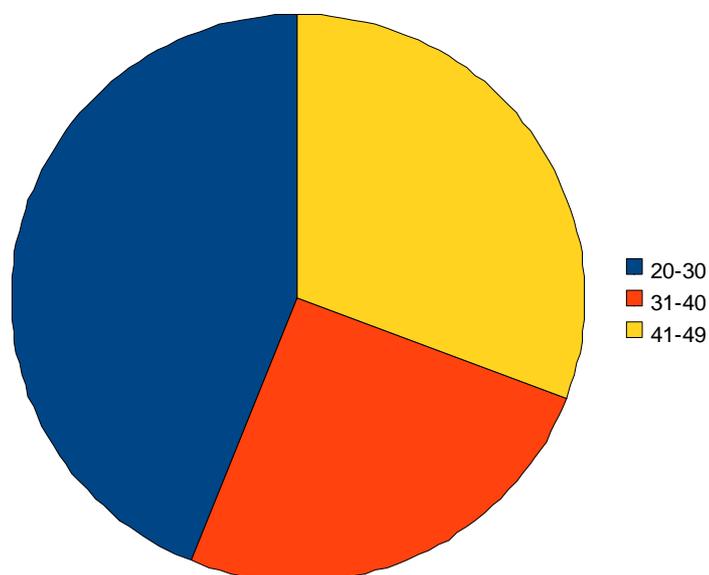
Al estratificar aún más por las edades, las mujeres entre 20 y 30 años no presentaron diferencias significativas en carcinoma escamoso invasor (3.4%, $X^2 = 3.58$, $p=0.07$), carcinoma in situ (2%, $X^2 = 0.001$, $p=1$) pero si en el caso de displasia severa NIC III (6.7%, $X^2 = 5.49$, $p=0.02$). En la citología, el LIE de alto grado fue significativamente diferente en este grupo (9.4%, $X^2 = 5.0$, $p=0.03$). Por otro lado, las mujeres entre los 31 y los 40 años no representaron diferencias significativas para el carcinoma escamoso invasor (8%, $X^2 = 2.97$, $p=0.11$), carcinoma in situ (4.7%, $X^2 = 0.55$, $p=0.4$) o displasia severa NIC III (9.4%, $X^2 = 1.89$, $p=0.20$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el LIE de alto grado de la citología (15.4%, $X^2 = 3.65$, $p=0.07$). Finalmente, las mujeres entre los 41 y 49 años representaron el 7.4% ($n=11$, $X^2 = 9.93$, $p=0.002$), el 5.4% ($n=8$, $X^2 = 0.46$, $p=0.47$) y el 13.4% ($n=20$, $X^2 = 8.32$, $p=0.005$) para el carcinoma escamoso invasor, carcinoma in situ, displasia severa NIC III respectivamente en la histopatología y el 18.8% ($n=28$, $X^2 = 5.76$, $p=0.02$) en el LIE de alto grado de la citología (figura 5).

Figura 5. Porcentaje de carcinoma escamoso invasor, carcinoma in situ y displasia severa NIC III por grupo de edad.



En relación al tabaco, se encontró que las mujeres que fumaban y tenían carcinomas (invasor e in situ) sumaron un 5.4% ($n=8$, $X^2 =4.42$, $p=0.04$) y aquellas que tuvieron displasia severa NIC III fueron 8% ($n=12$, $X^2 =10.06$, $p=0.003$); por lo que sumando se encontró un 14.3% de la muestra. En la citología, las fumadoras y con diagnóstico de LIE de alto grado representaron un 11.4% ($n=17$, $X^2 =11.685$, $p=0.001$) y displasia cervical NIC I-III el 11.4% ($n=17$, $X^2 =15.93$, $p=0.000$). Al disgregar a las mujeres por grupos de edad, aquellas entre 20-30 años que fuman representaron el 4.7% ($n=7$, $X^2 =15.295$, $p=0.001$), entre los 31-40 años el 2.7% ($n=4$, $X^2 =0.007$, $p=1$) y entre 41-50 años el 3.3% ($n=5$, $X^2 =0.056$, $p=0.779$; figura 6). No se encontró significancia estadística en la relación entre mujeres fumadoras y su nivel de instrucción.

Figura 6. Porcentaje de carcinoma escamoso invasor, carcinoma in situ y displasia severa NIC III en mujeres fumadoras por grupo de edad.



En relación con la edad de inicio de la actividad sexual menor a los 18 años, en la histopatología, los carcinomas (invasor e in situ) representaron el 36.9% (n=7, $X^2 = 15.295$, $p=0.001$), la displasia severa NIC III el 15.4% (n=23, $X^2 = 0.16$, $p=0.73$). En la citología, el LIE alto grado fue el 26.2% (n=39, $X^2 = 0.47$, $p=0.51$) y la displasia NIC I-III el 22.1% (n=33, $X^2 = 1.13$, $p=0.31$). En las mujeres que iniciaron después de los 18 años los carcinomas (invasor e in situ) representaron el 35.6% (n=53, $X^2 = 0.320$, $p=0.62$), la displasia severa NIC III el 18.1% (n=27, $X^2 = 0.16$, $p=0.73$). En la citología, el LIE alto grado fue el 30.8% (n=46, $X^2 = 0.47$, $p=0.51$) y la displasia NIC I-III el 28.2% (n=42, $X^2 = 1.13$, $p=0.32$).

Al cruzar la paridad con los diagnósticos histopatológicos, se encontró que la única paciente nulípara que tienen carcinoma invasor representó un 0.6%. Para aquellas que han tenido al menos un hijo, el carcinoma invasor representó un 50.3%, el carcinoma in situ un 17.4% y la displasia severa NIC III el 33.5%,

por otro lado, en la citología, el LIE alto grado sumó un 57%. Al estratificar a las pacientes por su paridad, histológicamente presentaron carcinoma invasor el 8% de las que tuvieron hasta 3 hijos, mientras que se lo encontró en el 42.3% de las que tuvieron más de 4 hijos ($X^2 = 23.07$, $p=0.00$). El carcinoma in situ estuvo presente en 6.7% de las que tenían hasta 3 hijos y el 10.7% de las que tuvieron 4 o más hijos ($X^2 = 0.11$, $p=0.82$) y la displasia severa NIC III representó un 21.5% de aquellas que tuvieron hasta 3 hijos y el 12.1% ($X^2 = 26.5$, $p=0.00$) para las que tuvieron al menos 4 hijos. Finalmente, en la citología para el LIE de alto grado un 27.5% ($n=41$, $X^2 = 15.49$, $p=0.00$) y un 29.5% ($n=44$, $X^2 = 13.85$, $p=0.00$) respectivamente.

En el estudio se encontró que entre las 149 pacientes analizadas, cinco habían fallecido durante el año 2007. Se encontró que entre la histopatología, cuatro pacientes tenían carcinoma invasor y uno displasia severa NIC III. En relación a la citología, tres fueron determinados como carcinoma escamoso de células invasoras y dos LIE de alto grado.

Se encontró además que las mujeres que han usado anticoncepción a nivel histopatológico presentaron carcinoma invasor en un 12.1% ($n=18$, $X^2 = 13.94$, $p=0.00$), carcinoma in situ un 7.4% ($n=1$, $X^2 = 0.219$, $p=0.062$) y displasia severa NIC III un 20% ($n=30$, $X^2 = 15.06$, $p=0.00$), sumando un 32.9% del total de la muestra. En cuanto a la citología, el carcinoma escamoso de células invasoras un 5.4% ($n=8$, $X^2 = 8.4$, $p=0.004$), en el Bethesda : LIE de alto grado un 29.5% ($n=44$, $X^2 = 15.29$, $p=0.00$) y un 5.4% ($n=8$, $X^2 = 7.7$, $p=0.007$) y en la clasificación NIC un 26.8% ($n=40$, $X^2 = 14.5$, $p=0.00$).

Finalmente, al comparar la escolaridad con las alteraciones histopatológicas se encontró que las pacientes con ninguna instrucción tienen carcinoma (invasor más in situ) en 7.4% (n=11, $X^2 = 3.56$, p=0.10) y displasia severa NIC III en 0.7% (n=1, $X^2 = 3.88$, p=0.05); instrucción primaria con 51.7% (n=77, $X^2 = 2.29$, p=0.16) y 22.8% (n=34, $X^2 = 1.66$, p=0.24) respectivamente; instrucción secundaria un 7.4% (n=11, $X^2 = 2.4$, p=0.13) y 6.7% (n=10, $X^2 = 1.94$, p=0.21) respectivamente e instrucción superior en 0.7% (n=1, $X^2 = 11.42$, p=0.002) y 4.7% (n=7, $X^2 = 10.65$, p=0.002) respectivamente.

8. DISCUSIÓN.

En el presente estudio se pudo determinar que las alteraciones oncológicas del cuello uterino se están desarrollando cada vez a edades cada vez más tempranas, así, el 52.8% de las mujeres fueron menores de 50 años. Esta información puede tener relación directa con la edad de inicio de las relaciones sexuales que, puesto que la mayoría de las mujeres estudiadas reportaron el mismo por debajo incluso del corte de mayoría de edad (18 años). Los resultados obtenidos en nuestro estudio revelaron que al menos el 97.3% de mujeres ya habían iniciado su vida sexual antes de los 25 años y un 67.8% representaron a aquellos que lo hicieron incluso menores a los 18 años. Esto guarda concordancia con los datos provistos por la prensa nacional, que indica que en promedio, un adolescente ecuatoriano inicia sus relaciones sexuales a los 14 años y 9 meses de edad, colocando al país en la segunda posición a nivel latinoamericano. ⁶⁴

Aunque este no es un dato nuevo, si son las frescas percepciones de los jóvenes acerca de cuando, como y donde inician su vida sexual, la frecuencia con la que utilizan un método anticonceptivo o la claridad que tienen sobre las enfermedades venéreas. Así por ejemplo, la doctora Susana Guijarro, directora del área de adolescentes de la Maternidad Isidro Ayora de Quito desde 1987, sostiene que el cambio en el estilo de vida, la pérdida de valores y la carencia de una real educación sexual son los motivos principales para que en 20 años de análisis, la tasa de embarazos adolescentes suba del 17 al 27% en la institución (1987-2007).⁶⁴

En relación al diagnóstico histopatológico de toda la muestra, el carcinoma escamoso invasor es el de mayor frecuencia (50.3%) y en la citología, la lesión intraepitelial de alto grado (57%). Cuando se estratificó por edades hasta los 49 años por representar la mayoría, se demostró que con el paso de las décadas hay un aumento lineal de estas lesiones, indicando que durante estas etapas tempranas de la vida el progreso oncogénico de la enfermedad es determinante para el pronóstico futuro; dado esto, el 32% que representa al carcinoma escamoso invasor registrado en pacientes mayores de 49 años apoyan éste hecho. Incluso, se encontró cinco fallecimientos durante el año 2007 y cuatro de ellos tuvieron carcinoma escamoso invasor. Por el contrario, las displasias más leves o la lesión intraepitelial de alto grado tiene un registro muy por debajo de lo encontrado en mujeres menores de 49 años.

La literatura demuestra con gran contundencia, la relación directa entre la infección por el papiloma virus y la actividad sexual, como el mayor condicionante.

Más aún, la multivariabilidad de parejas sexuales potencia significativamente el riesgo para desarrollar alteraciones cervicales debido a la posibilidad de adquirir más cepas y de mayor oncogenicidad. En el presente estudio se encontró que el 83.9% de las mujeres habían tenido hasta dos parejas sexuales, sin embargo, su validez podría estar en duda dado el hecho que las 149 pacientes tenían diagnosticadas alteraciones cervicales graves y estos datos fueron obtenidos durante la anamnesis al inicio de su tratamiento y puede haber existido un sesgo de información por parte de las pacientes por sentimientos de falta de confianza. Igualmente, se considera que la nuliparidad o multiparidad son factores importantes, así, hemos demostrado como dato significativo que en mujeres con al menos 4 hijos han presentado carcinoma escamoso invasor en un 42.3%.

En relación al tabaco, se encontró que habría una mayor asociación entre las mujeres que fuman y han desarrollado algún tipo de displasia o incluso lesión intraepitelial de alto grado antes que cáncer y fue estadísticamente significativo. Al buscar relacionar éste hábito con la edad, fue interesante reconocer que mientras más joven, mayor la frecuencia del mismo por lo que de alguna manera podría influir. En cuanto a la escolaridad, el 72.5% de nuestra muestra está ubicada en un nivel de instrucción primario, y de ello un 51.7% de mujeres presenten carcinoma escamoso invasor y a penas un 22.8% displasia severa. Durante la revisión de los expedientes médicos, no se pudo obtener más información sobre las condiciones socio – culturales de ésta población, que sería muy interesante analizar, sin embargo, se puede apunrar que un nivel de educación bajo si sería un factor de riesgo considerable para ésta enfermedad.

Si bien existió relativa significancia en los datos obtenidos en relación a la anticoncepción, demostrándose que histopatológicamente el carcinoma tanto in situ como invasor iguala a la displasia NIC III y en la citología son superados ligeramente por la lesión intraepitelial de alto grado, no son inicialmente datos muy impactantes, y además hay que mencionar que el reporte del expediente médico no clasifica los tipos de métodos de anticoncepción y no menciona el tiempo de uso de los mismos. Por tanto, son resultados que motivan a reflexionar en la forma como obtenemos los datos ya que al parecer sí habría una relación.

Según los datos obtenidos de la encuesta ENDEMAIN 2004, en el Ecuador el 27.3% de las mujeres en unión, de 15 a 49 años no estaba usando un método anticonceptivo. De las mujeres que no están usando, el 72.2% manifiesta no hacerlo por razones relacionadas con el embarazo, la fertilidad o la actividad sexual. En nuestro país, la prevalencia de mujeres que nunca ha usado un método es del 10.6%, el porcentaje varía del 5.9% en el área urbana frente al 17.4% en el área rural. La proporción de mujeres que nunca ha usado un método es mayor en el grupo de 15 – 19 años de edad (26.2%). Las provincias de Carchi, Pichincha y Guayas son las que refieren mayor uso de anticonceptivos y por lo tanto menor porcentaje de mujeres que nunca han usado un método (7%).

Además, en el país, el 48.3% de las mujeres desea usar anticonceptivos; el 10.3% en el presente y el 38% en el futuro. Por provincia, el mayor deseo de uso de un método se encuentra en las provincias de Carchi (60.9%), Manabí (59%), y en Imbabura (53.3). El deseo de uso de métodos es mayor entre la población mestiza que en la población indígena (49.4 vs. 42.3%) y éste deseo desciende del

77.5% entre mujeres en unión de 15 a 19 años a solo el 3.3% en aquellas de 45 a 49 años.⁶⁵

Entre las preferencias, por edades, los inyectables son los preferidos entre las mujeres más jóvenes, en aquellas sin hijos o sólo un hijo vivo y en las que tienen estudios secundarios. La inyección y las píldoras son los métodos preferidos por las mujeres de 15 a 24 años, mientras que la esterilización femenina es escogida por mujeres de 30 a 39 años y las que tienen cuatro o más hijos vivos. Por todo lo expuesto, las decisiones sobre salud sexual y reproductiva y el uso de anticonceptivos se hallan entre las más criticadas que las personas en edad fértil pueden tomar por diferentes factores como lo son culturales, personales, familiares, religiosos, sociales y económicos. Sin embargo, son de importancia suprema al prevenir el adquirir enfermedades de transmisión sexual que incluyen con gran frecuencia a aquellas potencialmente mortales como es el caso del cáncer del cuello uterino, la segunda causa más común de muerte en la población femenina.

En un meta análisis publicado en el 2007 en el que formó parte la Organización Mundial de la Salud, el Instituto Oncológico Catalán y el Centro de información sobre VPH y Cáncer reunieron a 157.897 pacientes sin alteraciones citológicas entre 1999 y 2005, determinando que en un tiempo dado la prevalencia a nivel mundial del VPH en el cervix es del 10.4% (IC:95%), es mayor en países subdesarrollados reportando un 13.4% (IC:95%) que en más desarrollados con un 8.4% (IC:95%).^{66, 68}

La incidencia en Latinoamérica del cáncer de cervix reportado en la revista *vaccine* del 2008 es el 29.2 casos por 100.000 habitantes.⁶⁸ En un meta análisis que incluyó a 14.586 personas con citología normal realizado en América latina (Costa RICA, Honduras, México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Paraguay y Perú) se reportó una prevalencia del VPH de 12.3% (IC:95%) para Sudamérica y 20.4% (IC:95%) para Centroamérica, lo que indica un dato mucho mayor al expuesto anteriormente a nivel mundial.⁶⁹

Según el reporte de SOLCA – Núcleo de Quito, en el año 2006 se encontró una prevalencia del carcinoma escamoso invasor del 20% y nuestro estudio reportó un 50.3%; en nuestro país no hay estudios que indiquen la prevalencia de infecciones por virus del papiloma humano por lo que es difícilmente comparable con los hallazgos a nivel mundial.⁶³

La infección por VPH es también dependiente de la edad. Al usar los datos originales del meta-análisis publicado por De SanJosé en *vaccine* 2008, y aquellos que vienen del estudio cohorte de Guanacaste⁷⁰ y el Proyecto TATI (Spanish acronym for “screening and immediate treatment”)⁷¹ la prevalencia global de VPH fue de 26% en mujeres menores de 25 años, disminuyendo a 12% entre los 35 a 44 años e incrementando nuevamente a 22% en aquellas mayores que 54 años.⁷² Aunque en nuestro estudio no se determinó la frecuencia de infección por el VPH, sí se ha determinado una notable semejanza en relación a estos datos; además, ésta curva bimodal de la prevalencia del VPH ha sido previamente determinada en reportes independientes en Costa Rica,⁷³ México,⁷⁴ Chile,⁷⁵ y Colombia.⁷⁶

La adquisición de la infección por VPH comienza con el inicio de la actividad sexual. En un estudio de cohorte en Colombia se dio seguimiento a 1610 mujeres colombianas entre 15 – 19 años y se encontró que existía una prevalencia de 42.5%.⁷⁷ En nuestro estudio, se encontró que al menos el 67.8% había iniciado su actividad sexual menor a los 18 años y los carcinomas (invasor e in situ) suman un 36.4%, Displasia severa un 15% y la lesión intraepitelial de alto grado un 26.2%; mostrando datos alarmantes. Está claro que mientras más temprano inicia su vida sexual, mayor cantidad de compañeros sexuales podría llegar a tener.⁷⁸

La infección del VPH está asociada con el incremento del número de compañeros sexuales durante toda la vida. En el Proyecto Guanacaste,⁷⁰ el odds ratio para la detección de infección por cepas de VPH de alto y bajo riesgo incrementó en relación al incremento de las parejas sexuales. En un estudio de cohorte Colombiano de 1610 mujeres con citología normal y negatividad para VPH al inicio del mismo, se demostró que con un seguimiento por cuatro años y evaluaciones cada 6 meses hubo un riesgo incrementado de infección incidental con cepas de alto riesgo en mujeres que reportaron al menos un nuevo compañero sexual durante cada seguimiento respecto a aquellas que mantuvieron uno durante todo el seguimiento.⁷⁷ En nuestro estudio se determinó que al menos el 83.9% de la muestra había tenido hasta dos parejas sexuales. Sin embargo, en un análisis de la IARC recopilando de estudios de 11.337 mujeres pertenecientes a Argentina, Chile, México y Colombia reportó un significativo incremento en el riesgo de positividad de VPH en mujeres con historia de dos parejas sexuales y uno solo durante toda su vida,⁷⁹ por lo tanto, quizá el

factor agravante no es la mujer teniendo varias parejas sino lo contrario. Se ha demostrado que la mujer latinoamericana tiende a mantenerse monogámica luego del matrimonio, mientras que el hombre no, por consiguiente, el riesgo de la mujer de adquirir la infección por VPH depende fuertemente por el comportamiento sexual del género masculino.⁸⁰

Un análisis reciente de 25 estudios epidemiológicos alrededor del mundo mostró la asociación entre factores reproductivos y carcinoma cervical. Las mujeres con al menos 7 o más embarazos a término estuvieron con mayor riesgo de desarrollar carcinoma invasor que aquellas con uno o dos.⁸¹ En el estudio que se realizamos demostramos que el riesgo está elevado con un número de 4 hijos al menos.

Como mencionamos anteriormente, los datos que obtuvimos para éste estudio sobre la anticoncepción no fue de mayor aporte y los resultados no son muy significativos. Sin embargo, al revisar la literatura está claro que si hay asociación. Un meta análisis reciente evaluó la asociación entre el uso de anticonceptivos orales, la duración del uso y el número de años luego de su término.⁸² Entre mujeres que usan constantemente, el riesgo de cáncer cervical incrementa con la duración del uso (cinco o más años vs. nunca, RR:1.90, IC:95%). El riesgo declina una vez que la mujer deja de usarlo, y luego de diez o más años de retiro, el riesgo regresa a igualar a aquellas que nunca lo usaron. Finalmente, el fumar ha sido independientemente asociado con un incremento en el riesgo de cáncer.^{83,84,85} En un análisis reciente de 12 estudios alrededor del mundo se encontró que el hábito de fumar estuvo asociado significativamente con

un riesgo incrementado para carcinoma de células escamosas (RR:1.5, IC:95%) pero no para adenocarcinoma. La existencia del efecto dosis respuesta del cigarrillo por día y la duración en años del hábito se mantienen aún controversiales.⁸⁵ En nuestro estudio si se hallo ligera significancia para el desarrollo de displasia o lesión intraepitelial de alto grado a diferencia de lo que menciona la literatura.

9. CONCLUSIONES.

1. Una de cada dos mujeres del total de la muestra tenían instrucción primaria, mostrando que posiblemente el nivel de educación influenciaría en el proceso de contagio de la infección y desarrollo de la enfermedad.
2. La edad constituye un punto importante en el desarrollo evolutivo del cáncer de cuello uterino ya que el estudio determinó que el carcinoma invasor es más prevalente en mujeres mayores de 49 años mientras que la displasia severa NIC III y el LIE de alto grado se presentan con mayor frecuencia en mujeres menores de esta edad.
3. A pesar de no indagar sobre número de cigarrillos que se consumen diariamente o el tiempo de exposición al mismo, el presente estudio determinó que existe significancia estadística con la sola práctica de consumir tabaco ya que 1 de cada 3 mujeres con este hábito desarrolló displasia severa.
4. Sin poder contar con información como el tipo de anticoncepción, su inicio y su frecuencia de uso o hace cuando fue que dejó de usar, el estudio determinó que 1 de cada 3 mujeres y con significancia estadística hay relación entre el uso de anticoncepción y el desarrollo de lesiones displásicas.

5. La edad de inicio de la actividad sexual no parece ser significativo, sin embargo, el haber tenido al menos 2 parejas sexuales si lo es. La literatura menciona que actualmente se considera al comportamiento sexual masculino como el agente causal principal por su característica poligámica, lamentablemente en nuestro país no se encontró datos al respecto.

6. La multiparidad si es un factor de riesgo, dado que 1 de cada 2 mujeres con carcinoma escamoso invasor tuvieron al menos 1 hijo, valor que se mantuvo aproximado cuando se revisó a las mujeres que tuvieron 4 o más hijos.

10. RECOMENDACIONES.

1. Los profesionales de la salud debemos considerar que la anamnesis en ésta población es muy importante, por tanto, es necesaria la mayor precisión en la obtención de los datos para continuar realizando estudios que validen la asociación entre las alteraciones cervicales y sus factores de riesgo.
2. Al ser considerado como un problema de salud pública y mantenerse como una causa importante de muerte en el género femenino, el cáncer de cuello uterino debe seguir siendo motivo de programas masivos de información para su prevención.
3. Está claro que no hay mejor prevención que evitar exponerse a todo aquello que constituye un factor de riesgo para su desarrollo, como se ha demostrado, el comportamiento sexual, la anticoncepción, el cigarrillo si son contribuyentes, por lo tanto, es importante hacer énfasis en ellos cuando se desarrollen estrategias para combatir el desarrollo del cáncer.
4. La literatura mundial reporta que el comportamiento sexual masculino es determinante, sin embargo, no se ha hecho énfasis en estudiarlo.
5. Un factor muy significativo contribuyente a la alta incidencia y mortalidad en ésta población es la falta o mala calidad de pruebas de tamizaje cervicales efectivos, por tanto, será necesario aumentar el control de calidad de las pruebas y lugares de práctica.

6. En la literatura mundial se ha establecido un panel completo de cepas de VPH de alto y bajo riesgo, en nuestro país no hay estudio molecular significativo que reporte ésta prevalencia, por lo tanto, sería importante realizarlo para determinar la aplicabilidad de la/las vacunas actualmente existentes en el mercado nacional.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomavirus, Volumen 90. Lyon-France 2007.
2. [Halbert, CL, Demers, GW, Galloway, DA. The E7 gene of human papillomavirus type 16 is sufficient for immortalization of human epithelial cells. J Virol 1991; 65:473.](#)
3. [Vogelstein, B, Fearon, ER, Kern, SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. Science 1989; 244:207.](#)
4. [Dupuy, C, Buzoni-Gatel, D, Touze, A, et al. Cell mediated immunity induced in mice by HPV 16 L1 virus like particles. Microb Pathog 1997; 22:219.](#)
5. [Scheffner, M, Huibregtse, JM, Vierstra, RD, Howley, PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. Cell 1993; 75:495.](#)
6. [Havre, PA, Yuan, J, Hedrick, L, et al. p53 inactivation by HPV16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. Cancer Res 1995; 55:4420.](#)

7. [Werness, BA, Levine, AJ, Howley, PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science 1990; 248:76.](#)
8. [Tilston, P. Anal human papillomavirus and anal cancer. J Clin Pathol 1997; 50:625.](#)
9. [Oda, H, Kumar, S, Howley, PM. Regulation of the Src family tyrosine kinase Blk through E6AP-mediated ubiquitination. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:9557.](#)
10. [Puthenveetil, JA, Frederickson, SM, Reznikoff, CA. Apoptosis in human papillomavirus16 E7-, but not E6-immortalized human uroepithelial cells. Oncogene 1996; 13:1123.](#)
11. [Magal, SS, Jackman, A, Pei, XF, et al. Induction of apoptosis in human keratinocytes containing mutated p53 alleles and its inhibition by both the E6 and E7 oncoproteins. Int J Cancer 1998; 75:96.](#)
12. [Dupuy, C, Buzoni-Gatel, D, Touze, A, et al. Cell mediated immunity induced in mice by HPV 16 L1 virus like particles. Microb Pathog 1997; 22:219.](#)

13. [Pagano, M, Durst, M, Joswig, S, et al. Binding of the human E2F transcription factor to the retinoblastoma protein but not to cyclin A is abolished in HPV-16-immortalized cells. Oncogene 1992; 7:1681.](#)
14. [Demers, GW, Foster, SA, Halbert, CL, Galloway, DA. Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:4382.](#)
15. [Vogelstein, B, Fearon, ER, Kern, SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. Science 1989; 244:207.](#)
16. Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Herrero, T., Castellsagué, X., Shah, K.v., Snijders, P.J. y Meijer, C.J. (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl. J. Med.*, 348, 518-527.
17. Bonnez, W, Reichman, RC. Papillomaviruses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000. p.1630.
18. [Fazel, N, Wilczynski, S, Lowe, L, Su, LD. Clinical, histopathologic, and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. Dermatol Clin 1999; 17:521.](#)

19. [Sonnex, C. Human papillomavirus infection with particular reference to genital disease. J Clin Pathol 1998; 51:643.](#)
20. [Ho, GY, Bierman, R, Beardsley, L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338:423.](#)
21. [ACOG Practice Bulletin #61: Human Papillomavirus. Obstet Gynecol 2005; 105:905.](#)
22. [Winer, RL, Lee, SK, Hughes, JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003; 157:218.](#)
23. [Tarkowski, TA, Koumans, EH, Sawyer, M, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. J Infect Dis 2004; 189:46.](#)
24. [Peyton, CL, Gravitt, PE, Hunt, WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. J Infect Dis 2001; 183:1554.](#)
25. [Koutsky, L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102:3.](#)

26. [Karlsson, R, Jonsson, M, Edlund, K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. Sex Transm Dis 1995; 22:119.](#)
27. [Ley, C, Bauer, HM, Reingold, A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst 1991; 83:997.](#)
28. Santos, C., Muñoz, N., Klug, S., Almonte, M., Guerrero, I., Alvarez, M., Velarde, C., Galdos, O., Castillo, M., Walboomers, J., Meijer, C. & Caceres, E. (2001) HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. Br. J. Cancer, 85, 966–971.
29. Castellsagué, X., Bosch, F.X. & Muñoz, N. (2003) The male role in cervical cancer. Salud publica Mex., 45 (Suppl. 3), S345–S353
30. Wang, S.S., Schiffman, M., Shields, T.S., Herrero, R., Hildesheim, A., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Rodriguez, A.C., Castle, P.E., Morales, J., Alfaro, M., Wright, T., Chen, S., Clayman, B., Burk, R.D. & Viscidi, R.P. (2003) Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10 000 women in Costa Rica. Br. J. Cancer, 89, 1248–1254
31. Lacey, C.J. (1992). Assessment of exposure to sexually transmitted agents other than human papillomavirus. In: Muñoz, N., Bosch, F.X.,

Shah, K.V. & Meheus, A., eds, *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (IARC Scientific Publications No. 119), Lyon, pp. 93–105

32. Brinton, L.A. (1992) Epidemiology of cervical cancer — Overview. In: Muñoz, N., Bosch, F.X., Shah, K.V. & Meheus, A., eds, *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (IARC Scientific Publications No. 199). Lyon, pp. 3–23

33. Smith, J.S., Herrero, R., Bosetti, C., Muñoz, N., Bosch, F.X., Eluf-Neto, J., Castellsagué, X., Meijer, C.J.L.M., Van den Brule, A.J.C., Franceschi, S. & Ashley, R. for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Group (2002a) Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J. natl Cancer Inst.*, **94**, 1604–1613

34. Turner, C.F., Rogers, S.M., Miller, H.G., Miller, W.C., Gribble, J.N., Chromy, J.R., Leone, P.A., Cooley, P.C., Quinn, T.C. & Zenilman, J.M. (2002) Untreated gonococcal and chlamydial infection in a probability sample of adults. *J. Am. med. Assoc.*, **287**, 726–733

35. Peipert, J.F. (2003) Genital chlamydial infections. *New Engl. J. Med.*, **349**, 2424–2430

36. Smith, J.S., Bosetti, C., Muñoz, N., Herrero, R., Bosch, F.X., Eluf-Neto, J., Meijer, C.J.L.M., van den Brule, A.J.C., Franceschi, S. & Peeling, R.W. for the International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Group (2004) *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: Apooled analysis of the IARC multicentric case–control study. *Int. J. Cancer*, **111**, 431–439
37. Takac, I. (1998) The frequency of bacterial and yeast infection in women with different grades of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Eur. J. Obstet. Gynecol. reprod. Biol.*, **80**, 231–234
38. Boyle, D.C.M. & Smith, J.R. (1999). Infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer*, **9**, 177–186
39. Becker, T.M., Wheeler, C.M., McGough, N.S., Parmenter, C.A., Jordan, S.W., Stidley, C.A., McPherson, R.S. & Dorin, M.H. (1994) Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *J. Am. med. Assoc.*, **271**, 1181–1188
40. Thomas, D.B., Ray, R.M., Kuypers, J., Kiviat, N., Koetsawang, A., Ashley, R.L., Qin, Q. & Koetsawang, S. (2001a) Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. III. The role of husbands and commercial sex workers. *Am. J. Epidemiol.*, **153**, 740–748.

41. Winkelstein, W., Jr (1986) Cigarette smoking and cancer of the uterine cervix. In: Hoffman, D. & Harris, C.C., eds, Mechanisms in tobacco carcinogenesis (Banbury Report No. 23), New York, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 329–341
42. Winkelstein, W., Jr (1990) Smoking and cervical cancer — Current status: A review. *Am. J. Epidemiol.*, 131, 945–957
43. Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Vergara, A., del Moral, A., Muñoz, M.T., Tafur, L., Gili, M., Izarzugaza, I., Viladiu, P., Navarro, C., Alonso de Ruiz, P., Aristizabal, N., Santamaria, M. Orfila, J., Daniel, R.W., Guerrero, E. & Shah, K.V. (1993) Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2, 423–431
44. Ho, G.Y.F., Kadish, A.S., Burk R.D., Basu, J., Palan, P.R., Mikhail, M. & Romney, S.L. (1998b) HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int. J. Cancer*, 78, 281–285
45. Hildesheim, A., Herrero, R., Castle, P.E., Wacholder, S., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Lorincz, A.T., Burk, R.D., Morales, J., Rodriguez, A.C., Helgesen, K., Alfaro, M., Hutchinson, M., Balmaceda, I., Greenberg, M. & Schiffman, M. (2001) HPV co-factors related to the development of

cervical cancer: Results from a population-based study in Costa Rica.

Br. J.Cancer, 84, 1219–1226

46. Lacey, J.V., Jr, Frisch, M., Brinton, L.A., Abbas, F.M., Barnes, W.A., Gravitt, P.E., Greenberg, M.D., Greene, S.M., Hadjimichael, O.C., McGowan, L., Mortel, R., Schwartz, P.E., Zaino, R.J. & Hildesheim, A. (2001) Associations between smoking and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix (United States). *Cancer Causes Control*, 12, 153–161
47. Plummer, M., Herrero., R., Franceschi, S., Meijer, C.J.L.M., Snijders, P., Bosch, F.X., de Sanjosé, S. & Muñoz, N. for the IARC Multi-Centre Cervical Cancer Study Group (2003) Smoking and cervical cancer: Pooled analysis of the IARC multi-centric case–control study. *Cancer Causes Control*, 14, 805–814
48. Castellsagué, X., Bosch, F.X. & Muñoz, N. (2003) The male role in cervical cancer. *Salud publica Mex.*, 45 (Suppl. 3), S345–S353
49. Smith, J.S., Green, J., de Gonzalez, A.B., Appleby, P., Peto, J., Plummer, M., Franceschi, S. & Beral, V. (2003) Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet*, 361, 1159–1167

50. Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J.S., Shah, K.V., Meijer, C.J.L.M. & Bosch, F.X. for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multi- centric Cervical Cancer Study (2002) Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case–control study. *Lancet*, 359, 1093–1101.
51. Wideroff, L., Potischman, N., Glass, A.G., Greer, C.E., Manos, M.M., Scott, D.R., Burk, R.D., Sherman, M.E., Wacholder, S. & Schiffman, M. (1998) A nested case–control study of dietary factors and the risk of incident cytological abnormalities of the cervix. *Nutr. Cancer*, 30, 130–136.
52. Amundadóttir, L.T., Thorvaldsson, S., Gudbjartsson, D.F., Sulem, P., Kristjánsson, K., Arnason, S., Gulcher, J.R., Björnsson, J., Kong, A., Thorsteinsdóttir, U. & Stefánsson, K. (2004) Cancer as a complex phenotype: Pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLOS Med.*, 1, 229–236.
53. Couto, E. & Hemminki, K. (2006) Heritable and environmental components in cervical tumors. *Int. J. Cancer*, 119, 2699–2701
54. Hemminki, K., Dong, C. & Vaittinen, P. (1999) Familial risks in cervical cancer: Is there a hereditary component? *Int. J. Cancer*, 82, 775–781

55. Magnusson, P.K.E., Lichtenstein, P. & Gyllensten, U.B. (2000) Heritability of cervical tumours. *Int. J. Cancer*, 88, 698–701
56. Brinton, L.A., Tashima, K.T., Lehman, H.F., Levine, R.S., Mallin, K., Savitz, D.A., Stolley, P.D. & Fraumeni, J.F., Jr (1987) Epidemiology of cervical cancer by cell type. *Cancer Res.*, 47, 1706–1711
57. [Moscicki, AB, Hills, N, Shiboski, S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995.](#)
58. [Zielinski, GD, Snijders, PJ, Rozendaal, L, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001; 85:398.](#)
59. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomavirus, Volumen 90. Lyon-France 2007.
60. Nobbenhuis, M.A.E., Walboomers, J.M.M., Helmerhorst, T.J.M., Rozendaal, L., Remmink, A.J., Risse, E.K.J., van der Linden, H.C., Voorhorst, F.J., Kenemans, P. & Meijer, C.J.L.M. (1999) Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: A prospective study. *Lancet*, 354, 20–25

61. MERCK & CO, The Pathogenesis and Clinical Outcomes of HPV Anogenital Infections Cervical Cancer, Cervical Dysplasia, Genital Warts. New Jersey – USA, 2006.
62. Corral F, Cueva P, Yopez J. Epidemiología del Cáncer en Quito y otras regiones del Ecuador. Registro Nacional de Tumores-SOLCA-Quito, MSP, IECE, Monografía No. 13, Quito-Ecuador, Julio 2004.
63. Registro Hospitalario de Tumores, SOLCA-Quito, Cuarto reporte con información correspondiente al año 2006. Quito-Ecuador, Noviembre 2007
64. EL COMERCIO ONLINE. Sección Sociedad. El ecuatoriano inicia temprano su vida sexual. 4 de mayo de 2007.
[Http://www.elcomercio.com/solo_texto.asp?id_noticia=69785](http://www.elcomercio.com/solo_texto.asp?id_noticia=69785)
65. ENDEMAIN 2004. Encuesta demográfica y de salud materna e infantil
http://www.cepar.org.ec/endemain_04/nuevo05/inicio.htm
66. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007;7(7):453–9.

67. Castellsague X, de Sanjose S, Aguado T, Louie KS, Bruni L, Muñoz J, et al., editors. HPV and Cervical Cancer in the World. 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Vaccine* 2007; 25(Suppl 3). Available at www.who.int/hpvcentre/en/. (last accessed: April 2008).
68. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Burden and Trends of Type-Specific Human Papillomavirus Infections and Related Diseases in the Latin America and Caribbean Region. *Vaccine* 2008;26(Suppl 11):L1–15.
69. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453–9.
70. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191(11):1796–807.
71. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer* 2007;121(4):796–802.

72. Castellsague X, de Sanjose S, Aguado T, Louie KS, Bruni L, Muñoz J, et al. HPV and Cervical Cancer in the World, 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Vaccine* 2007;25. (Suppl. 3).
73. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(6):464–74.
74. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91(3):412–20.
75. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12):2271–6.
76. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002;87(3):324–33.

77. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190(12):2077–87.
78. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 3):S52–61.
79. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):326–33.
80. Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* 2006;368(9548):1706–28.
81. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119(5):1108-24.

82. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer., Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599):1609-21.
83. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S1–10.
84. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1406–14
85. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000;83(11):1565–72.

