

**FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS, DEL COMPORTAMIENTO SEXUAL Y  
REPRODUCTIVO Y HALLAZGOS CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS EN  
LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CANCER DE CERVIX EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO  
DURANTE LOS MESES DE ENERO A DICIEMBRE DE 2006**

**IVAN ANDRES ARGOTE CABRERA**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA HUILA  
2007**

**FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS DEL COMPORTAMIENTO SEXUAL Y  
REPRODUCTIVO Y HALLAZGOS CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS EN  
LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CANCER DE CERVIX EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO DURANTE LOS  
MESES DE ENERO A DICIEMBRE DE 2006**

**IVAN ANDRES ARGOTE CABRERA**

**Trabajo presentado como requisito parcial para optar el título de Medico  
Cirujano**

**ASESORES:**

**GILBERTO ASTAIZA ARIAS  
MEDICO  
Especialista en Epidemiología**

**Dr. CESAR PANQUEBA TARAZONA  
MEDICO PATOLOGO**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA HUILA  
2007**

**Nota de aceptación:**

---

---

---

---

---

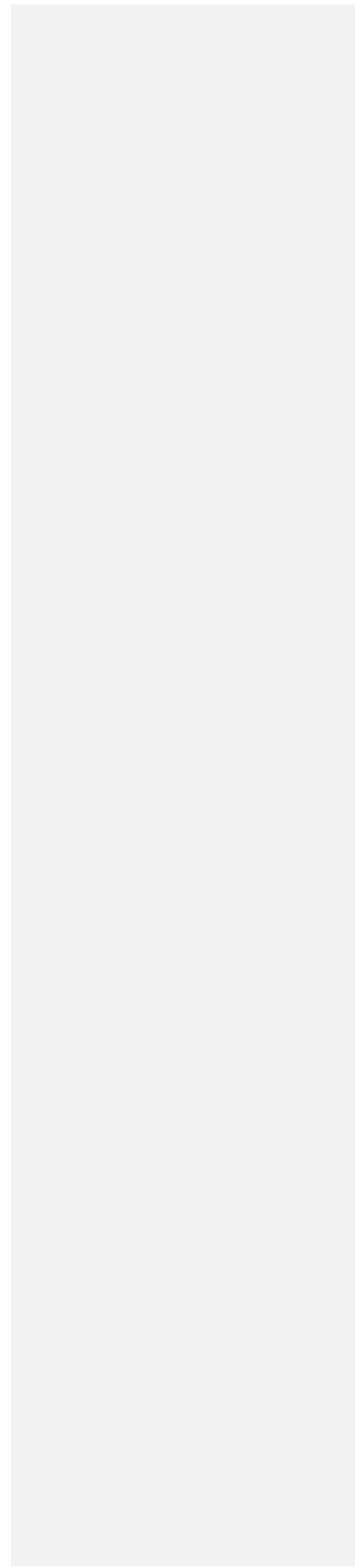
**Firma presidente del jurado**

---

**Firma jurado**

---

**Firma jurado**



## **DEDICATORIA**

Esta tesis va dedicada a mis padres quienes con amor, esfuerzo, sacrificio, perseverancia, dedicación y ante todo con su incondicional apoyo permitieron que emprendiera el camino de realización de mis estudios profesionales, depositaron en mi toda su confianza y me ayudaron en los momentos difíciles, todo con el fin de hoy pueda llegar al cumplimiento de una de las principales metas de mi vida.

Iván.

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS nuestro padre celestial quien ha guiado mis pasos y me ha inspirado en estos duros años de formación, permitiéndome llegar hasta la meta. A mis padres que con su amor y dedicación me enseñaron seguir adelante a pesar los obstáculos que puedan aparecer en el camino. A la persona quien con su inmensurable amor, tierno y sincero me impulsó a persistir en la consecución de la meta: mi bella novia Taty. A Los profesores Gilberto Astaiza y César Panqueba quienes me brindaron consejos y ofrecieron sus conocimientos para la realización de este proyecto. Y a mis familiares quienes en momentos difíciles me dieron ánimo y ayuda para continuar el camino a la obtención de mi meta.

## CONTENIDO

	pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b>	15
<b>1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA</b>	16
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	19
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	21
<b>4. OBJETIVOS</b>	22
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
<b>5. MARCO TEÓRICO</b>	23
5.1 GENERALIDADES	23
5.2 HISTORIA	24
5.3 EPIDEMIOLOGÍA	25
5.3.1 Epidemiología del HPV	27
5.4 FACTORES DE RIESGO	28
5.4.1 Comportamiento sexual	28
5.4.2 Multiparidad y consumo de anticonceptivos orales	29
5.4.3 Consumo de Cigarrillo	30
5.4.4 Infección por HPV	30
5.5 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS	32
5.5.1 Factores de riesgo para la infección por HPV	33
5.5.2 Prevalencia, regresión y persistencia	35
5.5.3 Biología molecular del virus del papiloma humano	35
5.5.4 El genoma del VPH	36
5.5.5 Proteínas del VPH	37
5.5.5.1 Proteína E6	37
5.5.5.2 Proteína E7	37
5.5.5.3 Proteína E5	38
5.5.5.4 Proteína E1	39
5.5.5.5 Proteína E2	40
5.5.5.6 Proteína E4	41
5.5.5.7 Proteína E2 ^ E8	42
5.5.5.8 Proteínas L1 y L2	42
5.5.6 El ciclo viral	43
5.5.6.1 Infección y desensamble del virión	43

	pág.
5.5.6.2 Mantenimiento del genoma	44
5.5.6.3 Fase proliferativa	44
5.5.6.4 Amplificación del genoma y síntesis de los viriones	44
5.5.7 Desarrollo de lesiones y cáncer	45
5.5.8 Diagnóstico y tratamiento del HPV	46
5.5.9 Prevención	46
5.6 SECUENCIA DE EVENTOS MORFOLOGICOS EN EL DESARROLLO DE CANCER DE CERVIX	47
5.6.1 Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LG-SIL)	48
5.6.2 Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HG-SIL)	48
5.7 ASPECTOS CLÍNICOS	49
5.8 DIAGNÓSTICO	50
5.8.1 Citología	51
5.8.2.1 Valoración hormonal	51
5.8.2.2 Valoración neoplásica	52
5.8.3 Colposcopia	54
5.8.4 Cervicografía	55
5.8.5 Conización	56
5.9 CLASIFICACIÓN	56
5.9.1 Clasificación Histológica	57
5.9.1.1 Epiteliales	57
5.9.1.2 Tumores mesenquimáticos	58
5.9.1.3 Tumores mixtos	58
5.9.1.4 Tumores misceláneos	58
5.9.1.5 Tumores secundarios	58
5.9.2 Estadificación FIGO de carcinoma de cérvix uterino	59
5.10 TRATAMIENTO	60
5.11 PRONOSTICO	61
<b>6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES</b>	<b>63</b>
<b>7. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>69</b>
7.1 TIPO DE ESTUDIO	69
7.2 AREA DE ESTUDIO	69
7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	69
7.4 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	70
7.5 TECNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCION	70
7.6 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	71

	pág.
7.7 PLAN DE ANALISIS Y TABULACION	72
7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	72
<b>8. RESULTADOS</b>	73
8.1 ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRAFICOS	73
8.2 ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO PERSONALES, GINECOOBSTETRICOS Y DEL COMPORTAMIENTO SEXUAL	75
8.3 ANALISIS DE LOS HALLAZGOS CITOLOGICOS	82
8.4 ANALISIS DE LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS	82
<b>9. DISCUSIÓN</b>	85
<b>10. CONCLUSIONES</b>	88
<b>11. RECOMENDACIONES</b>	89
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	90
<b>BIBLIOGRAFÍA GENERAL</b>	97
<b>ANEXOS</b>	98

## LISTA DE TABLAS

	pág
<b>Tabla 1:</b> Frecuencia de acuerdo al número de gestaciones	79
<b>Tabla 2:</b> Frecuencia de acuerdo al número de partos	80
<b>Tabla 3:</b> Frecuencia de acuerdo al número de abortos	80

## LISTA DE FIGURAS

	pág.
<b>Figura 1:</b> Genoma del virus del papiloma humano	36
<b>Figura 2:</b> Ciclo viral del VPH en el epitelio estratificado	43
<b>Figura 3:</b> Clasificación de la lesión intraepitelial escamosa (SIL)	53
<b>Figura 4:</b> Distribución por grupos etáreos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	73
<b>Figura 5:</b> Distribución por estrato socioeconómico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	74
<b>Figura 6:</b> Distribución de acuerdo a la procedencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	75
<b>Figura 7:</b> Presencia de antecedentes familiares de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	75
<b>Figura 8:</b> Edad de la menarquia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	76
<b>Figura 9:</b> Edad de inicio de relaciones sexuales de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	77
<b>Figura 10:</b> Número de compañeros sexuales de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	77
<b>Figura 11:</b> Distribución según antecedente de enfermedad de transmisión sexual de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	80
<b>Figura 12:</b> Frecuencia método de planificación familiar utilizado por las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	81
<b>Figura 13:</b> Frecuencia del consumo de cigarrillo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	81

	pág.
<b>Figura 14:</b> Distribución según presencia de infección por VIH de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	82
<b>Figura 15:</b> Frecuencia de los resultados citológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	83
<b>Figura 16:</b> Frecuencia de los resultados histopatológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	84
<b>Figura 17:</b> Frecuencia de reclamación de resultado citológico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006	84

## LISTA DE ANEXOS

	pág
<b>ANEXO A: Formulario de recolección de datos</b>	99
<b>ANEXO B: Cronograma de actividades</b>	100
<b>ANEXO C: Presupuesto</b>	101
<b>ANEXO C: Mapa conceptual</b>	104

## RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es el segundo tumor en frecuencia de los cánceres de las mujeres en el mundo y constituye la primera causa de muertes femeninas en los países en desarrollo. Es un padecimiento de origen multifactorial, ya que en su origen se encuentran implicados tanto factores de riesgo genéticos, ambientales, sociales, así como del comportamiento sexual y reproductivo.

**Objetivo:** Describir las características de los factores de riesgo sociodemográficos y del comportamiento sexual, hallazgos citológicos e histopatológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los meses de enero de 2006 a diciembre de 2006.

**Materiales y métodos:** se realiza un estudio observacional, descriptivo, de serie de casos, retrospectivo en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, desde enero hasta diciembre de 2006. Los datos son obtenidos de fuente secundaria mediante la revisión documental de las historias clínicas de cada paciente. Se incluyen todas las pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de cérvix durante el periodo de estudio.

**Resultados:** durante el periodo de estudio, fueron diagnosticadas 175 pacientes con cáncer de cérvix, de las cuales se tomaron 106 mediante la selección de una muestra probabilística aleatoria simple. El cáncer de cérvix se presentó con mayor frecuencia en el grupo etáreo entre 41 y 50 años con un 33%. Esta patología tiene mayor ocurrencia en el estrato uno (63%) y en la zona urbana (77%). Se encontró asociación entre los factores de riesgo como menarquia y edad de inicio de relaciones sexuales tempranas (51 y 82% respectivamente), dos o más compañeros sexuales (81%), entre 3 y 4 gestaciones y partos (39 y 50% respectivamente), el 54% tuvo asociación con antecedente de ETS. La utilización de planificación familiar hormonal también se asocia con mayor riesgo de cáncer de cérvix (40%), 66% de las pacientes del estudio eran fumadoras y no se encontró asociación entre VIH y cáncer cervical (3%). Los hallazgos citológicos más frecuentes fueron el HG-SIL y el LG-SIL (53% y 15%) y el hallazgo histopatológico más frecuente fue el carcinoma invasor (40%), seguido por NIC (37%).

**Conclusiones:** existe una fuerte asociación entre los factores de riesgo sociodemográficos y del comportamiento sexual y reproductivo con el cáncer de

cérvix, además hay relación entre el estadio de los hallazgos citológicos y los histopatológicos de las pacientes diagnosticadas con cáncer de cérvix en el HUHMP de Neiva.

**Palabras Clave:** cáncer de cérvix, factores de riesgo, hallazgos citológicos e histopatológicos.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino es el segundo tumor en frecuencia que afecta a la población femenina a nivel mundial. Sin embargo en países del tercer mundo constituye el primer tumor en frecuencia y la primera causa de muerte en mujeres. Siendo tan alarmantes las cifras es importante la preocupación que surge por la detección precoz, que permita el tratamiento oportuno, con una significativa disminución de la mortalidad femenina. Además el reconocer que esta patología es de origen multifactorial, ha incrementado los esfuerzos por ejercer un control sobre los factores de riesgo y predisponentes de esta entidad, con el fin de prevenir las desastrosas consecuencias a que esta conlleva. Sin embargo debemos tener en cuenta que la mayoría de estudios son realizados en poblaciones desarrolladas que presentan características diferentes a las nuestras, por lo que surge la necesidad de efectuar un mayor número de investigaciones en las poblaciones subdesarrolladas que permitan una detección precoz y tratamiento oportuno de esta neoplasia.

Por las implicaciones mencionadas anteriormente, se ha realizado el presente estudio de serie de casos, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, durante los meses de enero a diciembre de 2006. Para ello se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema, planteando posteriormente los antecedentes y referencias históricas de la patología en cuestión. Igualmente se planteó el problema y se justificó de acuerdo con la evidencia epidemiológica la importancia de efectuar esta investigación, estableciendo objetivos generales y específicos, así como la forma de alcanzarlos a través del diseño metodológico.

Luego con una revisión extensa de bibliografía mundial, se redactó el marco teórico, para establecer las bases teóricas sobre todo lo relacionado con cáncer cérvico uterino, factores de riesgo asociados, así como diagnóstico y tratamiento del mismo. Apoyados en este y teniendo en cuenta la metodología a seguir, se diseñó el instrumento para la recolección de la información, el cual se probó por medio de la prueba piloto y posteriormente se aplicó, obteniendo la información que sería tabulada y analizada. Los resultados fueron ilustrados en forma de figuras y tablas, de las cuales se pudo sacar conclusiones y recomendaciones con las que se puede aportar información importante a cerca del tema en nuestra región.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

A pesar de que el cáncer de cuello de útero es una de las neoplasias de más fácil abordaje terapéutico y preventivo, sigue ocupando uno de los primeros lugares entre las causas de mortalidad femenina en el mundo. Entre otras razones, se destaca la insuficiencia o la inexistencia en muchos casos, de sistemas de detección precoz y de derivación adecuados.<sup>7</sup>

Según estudios realizados en el Reino Unido acerca de la comparación directa de los factores de riesgo para carcinoma de cérvix, en mujeres premenopáusicas con diagnóstico confirmado de cáncer cervical, existe un significativo aumento del riesgo, del 60%, en las mujeres que poseen un mayor número de compañeros sexuales, una edad temprana de inicio de actividad sexual, el consumo a largo término de anticonceptivos orales, alta paridad, edad temprana del primer parto y consumo de cigarrillo, debido a que se encuentra una asociación directa entre presencia de éstos y la aparición y detección de esta patología, que afecta indiscriminadamente a la población femenina mundial.<sup>8</sup>

Un estudio Australiano sobre el diagnóstico de cáncer de cérvix luego de resultados negativos en la citología cervical, reporta que existe un incremento significativo, del 30%, en la incidencia de diagnóstico de cáncer de cérvix después de una citología negativa, debido a fallas en la toma de la muestra y a errores en el reporte ya que la evidencia muestra que el desarrollo biológico rápido del cáncer es infrecuente, lo cual se traduce en un incremento de los costos en servicios de salud y en pérdida de tiempo valioso para el inicio del tratamiento.<sup>9</sup>

Como el cáncer de cuello uterino es una patología de evolución lenta, presentando altas tasas de prevalencia y mortalidad en la población femenina, representando un serio problema de salud pública y teniendo en cuenta que el examen citopatológico permite una detección precoz de esta entidad, en Brasil, en el Hospital Universitario de Santa María, fueron realizados estudios que evaluaron comparativamente los resultados citopatológicos positivos con hallazgos colposcópicos e histopatológicos, los cuales reportan que la concordancia entre la citopatología y la colposcopia fue del 92% y entre citopatología e histopatología fue del 69%, concluyendo que el rastreamiento de las lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino puede ser perfectamente realizado por medio del examen citopatológico, debido al elevado porcentaje de concordancia encontrado al comparar sus resultados con la colposcopia y la histopatología.<sup>10</sup>

Estudios realizados en Perú por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos donde evaluaron la correlación clínico patológica del cáncer cervical y sus precursores en una población del área de Lima periférica en donde se observó que la prevalencia del cáncer cervical y sus precursores es alta y los resultados de los factores de riesgo para carcinogénesis cervical coinciden con lo observado por diferentes investigadores: estatus socioeconómico bajo, relaciones sexuales a temprana edad, promiscuidad sexual de la pareja, anticonceptivos, entre otros, por lo que su prevención debe enfocarse siempre a garantizar servicios costo efectivos de los programas de detección precoz del cáncer cervical.<sup>11</sup>

En nuestro país, mas exactamente en Bucaramanga (Santander) fue realizado un estudio mediante el cual se pretendía evaluar el rendimiento de la citología cervico uterina convencional (CCUC) en el tamizaje de cáncer escamocelular invasor de cuello uterino en el cual fueron seleccionadas 1980 usuarias de la Liga Santandereana de Lucha Contra el Cáncer. La CCUC tuvo una sensibilidad de 12%, una especificidad de 99%, un valor predictivo positivo (VPP) de 83,3% y un valor predictivo negativo (VPN) de 98,2% en la identificación de carcinoma escamocelular invasor, en una población con una prevalencia de la enfermedad de 2%. Lo cual concluye que la CCUC tuvo unos parámetros de evaluación similares a los patrones internacionalmente definidos.<sup>12</sup>

También fue realizado otro estudio en Bucaramanga en la Liga Santandereana de Lucha contra el cáncer, en el cual se pretendía determinar la prevalencia de las lesiones patológicas en la citología, colposcopia y biopsia, y su asociación con el diagnóstico final de carcinoma invasor de cuello uterino. En el cual se observó que existe una asociación significativa entre las lesiones encontradas en la citología, colposcopia y biopsia y el diagnóstico final de cáncer escamocelular. Estos resultados ayudan a refinar la probabilidad diagnostica de cáncer según los hallazgos en los exámenes de tamizaje.<sup>13</sup>

En nuestra región se han realizado dos estudios en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. El primero en el año 2000, en el cual se pretendía determinar la concordancia entre los hallazgos colposcópicos e histológicos por biopsia dirigida en las pacientes referidas a la consulta de patología cervical con diagnóstico de cáncer de cérvix, donde se observó que existe concordancia entre la colposcopia como método auxiliar de diagnóstico y el resultado de la histología correspondiente para el diagnóstico precoz de cáncer de cérvix.<sup>14</sup> El segundó estudio fue realizado en el año 2003, en el cual se determinaron las características clínicas, sociodemográficas y los factores de riesgo individuales y del comportamiento sexual, relacionados en las pacientes con cáncer de cérvix en el cual se encontró que el pertenecer a un bajo estrato socioeconómico, antecedentes de menarquía temprana, inicio precoz de las

relaciones sexuales así como un alto número de compañeros sexuales son factores predisponentes para esta patología.<sup>15</sup>

No se encontraron en nuestro medio estudios que permitan hallar los factores de sociodemográficos, del comportamiento sexual y reproductivo y hallazgos citológicos e histopatológicos en pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix, lo cual incentiva y aumenta el interés por la realización del presente proyecto.

## 2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de cuello uterino es el segundo tumor en frecuencia de los cánceres de las mujeres en el mundo y constituye la primera causa de muertes femeninas en los países en desarrollo, con una incidencia de 20 a 44 por cada 100.000 mujeres y una mortalidad de 10 a 20 por cada 100.000 mujeres, por lo cual es considerado un problema relevante en salud pública con implicaciones trascendentes en la salud de la mujer.<sup>1</sup>

Esta entidad es un padecimiento de origen multifactorial, ya que en su origen se encuentran implicados tanto factores de riesgo genéticos, ambientales, sociales, así como del comportamiento sexual y reproductivo. Actualmente es considerado una enfermedad de transmisión sexual ya que el principal agente involucrado es el virus del papiloma humano (VPH), afectando a la población femenina con vida sexual activa, con una incidencia que va del 2 al 44%, catalogándose como grupo de alto riesgo a las mujeres de 15 a 50 años de edad, quienes representan un número importante de la población femenina.

Este tipo de neoplasia se puede curar en un 100% si se detecta en etapa precoz, pero en el caso de invasión al tejido cervical y otros tejidos vecinos la sobrevivencia depende del estadio de afectación. Según las estadísticas mundiales, en países en vías de desarrollo el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino se identifican en estadios avanzados, debido a deficiencias en los métodos de detección temprana y tamizaje que permiten llegar rápido al diagnóstico de esta patología.<sup>2</sup>

La prueba más comúnmente usada en el tamizaje del cáncer de cuello uterino es la Citología Cérvico Uterina Convencional (CCUC), desarrollada por George Papanicolaou en la década de 1930; su implementación ha traído una disminución en la incidencia y mortalidad de esta enfermedad. A pesar de esto, los resultados no son los esperados, y se han diseñado diferentes métodos para la clasificación de sus resultados para así mejorar su rendimiento.<sup>3</sup>

El rendimiento de la CCUC en el tamizaje de cáncer de cuello uterino ha sido evaluado en diferentes lugares del mundo, estas valoraciones han sido ampliamente discutidas, debido a que presentan una gran variación en los resultados con sensibilidad de 9,8 a 99% y especificidad de 24 a 99%, al parecer por formas de evaluación, algunas de las cuales emplean tipos de muestreo y

análisis no recomendados, es por tanto que existe controversia entre los resultados y en las evaluaciones.<sup>4,5</sup>

El tamizaje es realizado es forma seriada, con el fin de disminuir el número de falsos negativos que se presentan con esta prueba, pero a pesar de lo anterior, un gran número de pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, se habían realizado en lapsos cortos de tiempo una CCUC con resultado negativo para malignidad, lo cual se traduce en una discordancia entre los hallazgos citológicos y la confirmación del diagnóstico, produciendo además un aumento sustancial en los costos de salud, pérdida de tiempo valioso en el diagnóstico y tratamiento precoz, así como una disminución de la expectativa de vida.<sup>6</sup>

En nuestro medio existe una gran incidencia de cáncer de cérvix, por lo que el HUHMP se convierte en el principal centro de referencia al ser el único centro de III nivel en el área, por lo que es vital importancia conocer los principales factores de riesgo que están afectando la población femenina, así como también como establecer si los métodos de screening y diagnóstico son los adecuados y están correlacionados con el diagnóstico definitivo, con el fin de establecer una detección temprana y lograr una reducción de costos en el tratamiento de dicha patología.

Teniendo en cuenta lo anterior es de gran importancia establecer **¿Cuáles son los factores sociodemográficos, del comportamiento sexual y reproductivo y los hallazgos citológicos e histopatológicos en las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante los meses de enero de 2006 a diciembre de 2006?**

### 3. JUSTIFICACION

El cáncer de cuello uterino es una patología que se ha convertido en un problema de salud de gran importancia para la población femenina mundial, ya que es la segunda neoplasia en frecuencia después del cáncer de mama, produciendo un elevada tasa de morbimotalidad; siendo mayormente afectadas las mujeres pertenecientes a países en vías de desarrollo, por lo cual se genera preocupación y alarma para la toma de medidas de control en nuestro medio.

Esta patología puede ser curable si se detecta en estadíos precoces, pero lamentablemente en nuestro medio la mayoría de las detecciones se realizan en estadíos avanzados en los cuales las oportunidades de tratamiento son muy limitadas, motivo por el cual se han implementado prácticas de detección precoz con el fin de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las población femenina afectada por esta entidad.

En los últimos años las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer ce cérvix han disminuido en los países desarrollados, esto debido a la introducción y generalización de las pruebas de detección precoz tales como la citología o frotis de Papanicolau, o la colposcopia. Hechos que demuestran que debemos aunar esfuerzos para lograr el diagnóstico de ésta neoplasia en estados precoces que permitan una total eficacia en los tratamientos empleados en esta patología.

Es por eso que a través de la siguiente investigación se pretende describir los factores sociodemográficos, del comportamiento sexual y reproductivo y los hallazgos citológicos e histopatológicos de las pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de cérvix en nuestro Hospital Universitario y con esto además contribuir con la información epidemiológica de nuestra región, que podrá ser comparada con otras regiones de nuestro país.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 GENERAL**

Describir los factores sociodemográficos, del comportamiento sexual y reproductivo y los hallazgos citológicos e histopatológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los meses de enero de 2006 a diciembre de 2006.

### **4.2 ESPECIFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los meses de enero a diciembre de 2006.
- Identificar las características del comportamiento sexual y reproductivo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los meses de enero a diciembre de 2006.
- Describir las características de los hallazgos citológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los meses de enero a diciembre de 2006.
- Determinar las características de los hallazgos histopatológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los meses de enero a diciembre de 2006.
- Determinar la concordancia entre los hallazgos citológicos e histopatológicos y el diagnóstico de cáncer de cérvix en las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los meses de enero a diciembre de 2006.

## 5. MARCO TEÓRICO CANCER DE CERVIX

### 5.1 GENERALIDADES

A nivel mundial el cáncer cérvico-uterino es la segunda causa de *cáncer* en mujeres, sobre todo en países en desarrollo es una causa importante de morbi-mortalidad, lo que implica un problema de salud pública. La frecuencia de cáncer de cuello uterino invasor es, en países subdesarrollados, diez veces mayor que en países desarrollados, los que cuentan con programas adecuados de detección. Se observa una mayor incidencia de cáncer en mujeres de bajos recursos económicos y bajo nivel educativo. Esto explica la gran diferencia de incidencia entre los países desarrollados y los subdesarrollados.<sup>16</sup>

La tasa de incidencia y mortalidad varía ampliamente en varios países del mundo. A nivel global en Latinoamérica existe una tasa de incidencia de 20.5 x 100,000, siendo Chile quien reporta la mayor tasa de incidencia con 30 x 100,000 habitantes al año. México tiene la mayor tasa de mortalidad con 16 x 100,000 mujeres y Grecia la menor con 1,3 x 100,000 mujeres.<sup>16,17</sup>

El carcinoma de cuello uterino y sus precursores son las formas más estudiadas de cáncer humano. Repetidamente ha sido documentado que el carcinoma invasivo se desarrolla desde lesiones precursoras o epitelio de superficie anormal, el cual, es la forma clásica, conocida como carcinoma in situ.<sup>17</sup>

Las lesiones precursoras no producen ninguna alteración observable a simple vista. Por lo tanto antes de la introducción de la citología cervicovaginal y la colposcopia, estas lesiones fueron raras y su hallazgo fue incidental en biopsias de cérvix y especímenes de histerectomía. La investigación de las lesiones precursoras es facilitada por la accesibilidad a la examinación clínica del cérvix y la inspección por colposcopia y la fácil obtención de muestras citológicas e histológicas que pueden ser sometidas no solo a escrutinio microscópico, sino también a análisis citogenético y de biología molecular.<sup>16</sup>

La asunción de los programas de prevención de cáncer de cérvix uterino es que las lesiones precursoras pueden ser identificadas en preparaciones cervicovaginales y erradicadas, esto previene la ocurrencia de cáncer invasor. El éxito de estos programas ha sido confirmado porque en la mitad del siglo pasado, la tasa

de cáncer invasivo de cuello uterino ha sido reducida alrededor de un 70% en Estados Unidos y otros países desarrollados. Sin embargo el cáncer de cérvix aun se mantiene como una enfermedad común con una alta tasa de mortalidad.

## 5.2 HISTORIA

La identificación del carcinoma invasivo de cérvix uterino como una enfermedad característica, diferente de otros tumores del útero, fue aumentada significativamente con la introducción de las biopsias uterinas por Ruge y Veit en 1887. Las características histológicas del cáncer escamoso invasivo fueron dadas a conocer hacia finales del siglo XIX y fueron ilustradas in un gran número de textos, como los de escritos por Amann, publicados en 1897. En realidad, Amman también reconoció los componentes celulares del carcinoma escamoso, pero ni el ni sus contemporáneos hallaron resultados del origen del cáncer invasor. Los créditos de esta contribución fueron para W: Schauestein, un ginecólogo de Graz, Austria, quien publicó en 1908 un documento remarcable caracterizando la similitud entre los patrones histológicos del epitelio de superficie cancerosos y la infiltración superficial del cáncer escamoso de cérvix. El expresó la opinión que la el epitelio de superficie anormal merecía el nombre de cáncer porque este era la fuente de origen del carcinoma infiltrante.<sup>18,20,23</sup>

Pronai en 1909 y Rubin en 1910 soportaron las observaciones de Schauenstein por muestras adicionales. En referencia al cáncer de cérvix, Schottlander y Kermauner acuñaron el término carcinoma in situ para describir el epitelio canceroso de la superficie del cérvix uterino y consideraron estas lesiones como malignas. Aunque, en la literatura Americana, el término “carcinoma in situ” es atribuido a el patólogo A.C. Broders de la Clínica Mayo, quién publicó un documento sobre este tema en 1912, el no fue la primera persona en usar este término. En la década de 1920 y 1930, dos ginecólogos patólogos alemanes, Walter Schiller y Robert Meyer escribieron extensamente en materia de la interpretación de las biopsias cervicales y concluyeron que las lesiones escamosas intraepiteliales eran verdaderos precursores de cáncer cervical invasivo y pueden ser identificadas bajo el microscopio. Sin embargo, aunque el comportamiento de las lesiones precancerosas ha mostrado ser impredecible y no necesariamente conduce a cáncer invasivo, la controversia aun no fue puesta. Con el arribo del siglo XXI, son pocos los observadores que utilizan el término “carcinoma in situ”. Muchos prefieren otros términos, como displasia, neoplasia intraepitelial (NIC), y lesión escamosa intraepitelial (SIL) de bajo (LGSIL) y alto grado (HGSIL).<sup>19,21</sup>

En 1925, un ginecólogo alemán, Hinselmann, se dio cuenta que el ojo desnudo no es suficientemente fuerte para detectar alteraciones inconspicuas del epitelio cervical causadas por el cáncer temprano y deben ser divisadas con un instrumento de magnificación – el colposcopio – que permitía la inspección de los cambios vasculares sobre la superficie de el cérvix con una magnificación de 20 veces. Hinselmann complemento la investigación del colposcopio con las biopsias cervicales. Como es relatado por Limburg (1956), Hinselmann tuvo mucha dificultad en convencer a los patólogos Alemanes conservadores de que las lesiones precursoras descubiertas por el colposcopio fueron malignas.

Para evitar controversias el creó un sistema de clasificación de lesiones dentro de cuatro grupos (Rubriks), así evitando el término cáncer. Desafortunadamente, la Rubriks incluye una variedad de hallazgos clasificados desde la metaplasia simple a el carcinoma in situ. La Rubriks son recuerdos de la clasificación de Papanicolaou, un sistema de diagnóstico aplicado a las muestras cérvico vaginales muchos años después de lo discutido antes.<sup>22,24</sup>

En manos calificadas, el colposcopio provee un instrumento útil, el cual ha sido extensamente utilizado en Europa y con un retraso de varias décadas también ha sido adoptado en Estados Unidos. La principal y más reciente aplicación de la colposcopia es en la localización y toma de biopsias de anomalías epiteliales detectadas en la citología.<sup>21,22</sup>

La introducción de la citología cervicovaginal, como un método de detección de lesiones precancerosas del cérvix uterino, ha sido otro acontecimiento en el estudio de del cáncer de cuello uterino. Este método ha jugado un papel central en la prevención del cáncer de cérvix, el nombre del Dr. George N. Papanicolaou es sinónimo con el método citológico de diagnóstico y detección de cáncer de cérvix, sus contribuciones han sido honradas con el término común, Pap smear. Estos eventos anteceden al reconocimiento de virus del papiloma humano (HPV) como un importante factor en la génesis del cáncer de cérvix.<sup>24</sup>

### **5.3 EPIDEMIOLOGIA**

Se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 500.000 muertes al año en el mundo. En países en desarrollo, su incidencia llega hasta 40 por 100.000 mujeres.<sup>25</sup> En los últimos años se ha ido atenuando la marcada declinación en la mortalidad lograda hasta mediados de la década del 80, lograda principalmente en los países desarrollados gracias al aumento de disponibilidad de programas de screening con frotis de Papanicolaou.<sup>26</sup> La incidencia, a su vez,

muestra una tendencia al aumento en los años recientes entre mujeres menores de 50 años en USA y Europa, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas, tales como test de HPV y cervicografía. También podría estar afectada por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos.<sup>27</sup>

La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública.<sup>28</sup>

El carcinoma cervicouterino o CaCu es la causa número uno de mortalidad por neoplasia maligna en las mujeres de países en desarrollo. En México, el 45% de los tumores malignos de la mujer corresponden al CaCu, representando un serio problema de salud, social y económico.<sup>33</sup>

El CaCu es un problema de salud pública a nivel mundial, afectando con mayor frecuencia a mujeres de habla hispana y en particular a las latinoamericanas<sup>3</sup>, siendo en la mayoría de los países que comprende Latinoamérica, la primera causa de muerte en mujeres mayores de 40 años<sup>4</sup> y en forma global por frecuencia independiente del sexo ocupa el segundo lugar.<sup>34</sup> En los Sistemas de Salud en América Latina tanto el cáncer de la mama y el cáncer del cérvix están incluidos en los programas prioritarios de atención médica.<sup>35</sup>

En los países de América Latina, una de cada 1000 mujeres de 35 a 55 años padece cáncer del cuello uterino.<sup>36</sup> A pesar de las campañas de detección oportuna del cáncer (DOC) en el cuello uterino y de mama, la mortalidad por estas dos entidades no ha disminuido en forma significativa, secundario a las bajas coberturas en países poco desarrollados tecnológicamente como lo es en Latinoamérica.<sup>37</sup>

El cáncer en general podría ser susceptible de prevención si se lograran controlar ciertos agentes cancerígenos ambientales, factores genéticos y de riesgo adquiridos.<sup>38</sup> En la década de los 80's, en los países en vías de desarrollo ocurrieron 6.9 millones de defunciones debidas al cáncer, la incidencia total estimada de cáncer fue de 289.3 x 100,000 habitantes en los países desarrollados y de 181.9 en las naciones en vías de desarrollo. Sobre un total de 8.7 millones de casos nuevos, 3.3 procedían de los países desarrollados y 5.4 en aquellos en desarrollo.<sup>39</sup> La tasa de incidencia en 1980 fue de 9.2 x 1,000 para América

Central y que en este mismo año ocupó la segunda causa de muerte en todo el mundo. Los trabajos de morbi-mortalidad indican que la gran mayoría de los casos se encuentran en población con etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>40</sup>

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma in situ –CIS–, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III.<sup>29</sup>

La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.<sup>30</sup>

Según distintos estudios, la NIE I regresa en cerca del 70% de los casos, mostrando en cambio la NIE III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32%.<sup>31</sup> La NIE II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5. Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIE I como NIE de bajo grado y a las NIE II y III como de alto grado.<sup>32</sup>

La situación en Colombia es similar a la de los países en desarrollo, siendo este la principal causa de cáncer y el primero en las mujeres (16% de todos), con una incidencia según las regiones que varía de 44 a 88 x 100.000, con un pico de incidencia más temprano de 40 a 50 años y es la principal causa de muerte en las mujeres de 35 a 44 años.<sup>41</sup>

### **5.3.1 Epidemiología del HPV**

La infección por el papilomavirus humano (PVH), es la enfermedad de transmisión sexual más común en el mundo; al menos el 60% de las mujeres con vida sexual activa menores de 35 años han tenido infección genital por PVH.

La prevalencia mundial de esta infección de transmisión sexual (ITS), (aunque se describen otras formas de transmisión) oscila entre el 5% y el 40%, dependiendo del tipo de población estudiada y los métodos de detección.<sup>42</sup>

Es de anotar que los estudios realizados en Colombia donde se observa uno de los porcentajes mas bajos se realizó en 1995, utilizando técnicas menos sensibles que las que se usan actualmente.

La prevalencia de PVH también varía con la edad, siendo esta mayor en las pacientes menores de 25 años, donde alcanza hasta un 60% en comparación con la prevalencia en mayores de 34 años donde es aproximadamente del 25%.<sup>43</sup>

## **5.4 FACTORES DE RIESGO**

Estudios epidemiológicos han identificado un número de posibles factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical y lesiones precursoras, que incluyen edad temprana de la primera del inicio de relaciones sexuales, edad del primer embarazo, número de compañeros sexuales, historia de consumo de cigarrillo, uso de anticonceptivos orales, estrato socioeconómico bajo, intervalos desde la última citología, historia de test citológicos anormales, paridad, variables nutricionales, inmunosupresión e infección con una variedad de agentes sexualmente transmitidos incluyendo Chlamydia trachomatis, virus herpes simple tipo 2 o tipos específicos de papilomavirus (ej. 16, 18).<sup>44</sup>

Aunque los factores de riesgo para cáncer cervical y sus precursores con similares, la fuerte asociación entre estos factores y el cáncer cervical es generalmente mayor que la asociación entre los factores de riesgo y la lesión escamosa intraepitelial (SIL). El principal factor de riesgo independiente en estudios recientes de casos y controles ha sido la infección por HPV, número de compañeros sexuales y una historia de consumo de cigarrillo.<sup>45,46</sup>

### **5.4.1 Comportamiento sexual**

Algunos estudios han identificado a la actividad sexual temprana como un importante factor de riesgo, durante el periodo de desarrollo activo de la zona de transformación del cáncer cervical.

También existen un gran número de covariables que se ha creído por estar secundariamente relacionada con la incidencia del carcinoma cervical porque ellos están en características comunes de la población que temprano, tiene múltiples contactos sexuales.

El concepto de que el cáncer cervical es una enfermedad transmitida sexualmente es sustentado por la caracterización epidemiológica del alto riesgo masculino. Estos estudios documentan la relevancia de la historia de compañeros sexuales masculinos como riesgo determinante en mujeres para desarrollar carcinoma cervical y soporta el concepto de que un agente transmisible es el responsable, en parte, por la patogénesis del cáncer de cérvix. Una comparación de la proporción de compañeros sexuales de mujeres con incidencia de cáncer cervical en diferentes países indica una asociación estadísticamente significativa.

Una variedad de patógenos transmitidos sexualmente incluyendo Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma vaginalis y citomegalovirus han sido propuestos por muchos por ser los agentes etiológicos del cáncer cervical. Recientemente un estudio de casos y controles en Finlandia evaluó suero de mujeres quienes subsecuentemente desarrollaron cáncer cervical y encontraron una amplia asociación entre anticuerpos para Chlamydia y cáncer cervical.<sup>8</sup> Sin embargo otros estudios de prevalencia de estos patógenos en mujeres con precursores de cáncer cervical no encontraron relación entre otros patógenos transmitidos sexualmente y el cáncer cervical cuando la actividad sexual fue controlada.<sup>47</sup>

#### **5.4.2 Multiparidad y consumo de anticonceptivos orales**

El aumento en la incidencia del cáncer de cuello uterino en las mujeres multíparas se debe probablemente a otros factores, como la edad a la que contraen el primer matrimonio y la edad del primer embarazo. Estos factores combinados con la elevada incidencia de la enfermedad en prostitutas llevaron a la firme conclusión de que consumir el primer coito a edades tempranas y tener múltiples compañeros sexuales incrementan la posibilidad de desarrollar NIC. Por tanto, el riesgo para desarrollar cáncer cervical es mayor a mayor número de parejas sexuales, en comparación con mujeres con uno o ningún compañero sexual. A su vez se ha demostrado que las mujeres con inicio de vida sexual (IVSA) antes de los 16 años tienen el doble riesgo de desarrollar cáncer cérvico-uterino que las mujeres que tienen el primer contacto sexual después de los 20 años.<sup>48</sup>

Algunos estudios demuestran que los anticonceptivos orales y la gran multiparidad se relacionan con un riesgo elevado de desarrollar cáncer cervical. A pesar de que estos factores de riesgo son importantes para otras variables que se relaciona con el comportamiento sexual, se considera de manera hipotética que los altos niveles hormonales inducidos por ambos factores pueden tener algún efecto inmunosupresor. Además se ha observado que quienes utilizan anticonceptivos orales por mucho tiempo desarrollan más displasias y cáncer de cervix que quienes emplean otras formas de planificación familiar.<sup>49,50</sup>

#### **5.4.3 Consumo de cigarrillo**

Hoy día se considera al tabaquismo un factor de riesgo de carcinoma de cuello uterino, existiendo un incremento del riesgo tanto de enfermedad pre-invasora como de enfermedad invasora entre las fumadoras, especialmente entre las fumadoras actuales, las que tienen historia de tabaquismo prolongado, las fumadoras de gran intensidad y las que fuman cigarrillos sin filtro. Diversos estudios de casos y controles en relación al tabaquismo han demostrado que el riesgo de las fumadoras es de dos a cuatro veces más que el de las no fumadoras. El tabaquismo parece ser un factor de riesgo independiente incluso después de controlar los factores sexuales. En un estudio de casos y controles, el riesgo de NIC grado II, III y carcinoma in situ aumentaba a mayor número de años de exposición y de paquetes por año. Además diversos estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas lo que sugiere un efecto carcinógeno directo de los metabolitos del cigarrillo al cérvix, otros postulan que el moco cervical de la mujer fumadora contiene metabolitos de la nicotina.<sup>51,52</sup>

Recientes evaluaron si el tabaco causaba modificaciones del ADN (aductos) en el epitelio cervical. Las fumadoras tenían un nivel mayor de aductos de ADN que las no fumadoras. Las mujeres con frotis anormales tenían un número significativamente mayor de aductos de ADN que aquellas con frotis normales. Las mujeres con una mayor proporción de aductos pueden tener una susceptibilidad aumentada para el cáncer de cérvix. Esto supone una evidencia bioquímica directa del papel del tabaco como una causa de cáncer de cérvix.<sup>53</sup>

#### **5.4.4 Infección por HPV**

Datos actuales sugieren que la infección cervical con virus de papiloma humano (HPV), se acompañan de un porcentaje alto de todos los NIC y cánceres cervicales. Se pueden encontrar presencia de DNA viral en las células displásicas

y malignas del cuello uterino relacionado con el HPV. Se han identificado más de 71 subtipos de HPV, y 34 de éstos se han identificado en el tracto ano genital humano, de los cuales los tipos 6, 11 (virus de bajo riesgo) así como los tipos 42, 43 y 44 tienden a producir verrugas genitales exofíticas benignas de la vulva, vagina y área perianal, en tanto que los tipos 16, 18, 45 y 46 (virus de alto riesgo) así como 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, denominados de “riesgo intermedio”, se asocian con lesiones planas que reaccionan al ácido acético y pueden observarse mediante el colposcopio. Todos estos virus pueden detectarse en casos de NIC de grado elevado, así como en más del 93 % de los carcinomas invasores cervicales.<sup>54</sup>

Los tipos 16 y 18 detectan marcada relación con la transformación cervical maligna y se clasifican como carcinogénicos para el ser humano. Se ha sugerido que el HPV 18 es más virulento que el HPV 16 constituyéndose en un factor pronóstico. Walker observó que las pacientes con cáncer cervical y HPV 18 tenían peor pronóstico que las que tenían el HPV 16 y el mismo estadio neoplásico. En otro estudio se observó que el pronóstico de una paciente con cáncer cervical es peor si no se identifica ningún subtipo de VPH que si se identifica alguno de ellos.

En el carcinoma cervical positivo al DNA del HPV 16 o 18 las funciones normales de los genes supresores tumorales RB (gen del retinoblastoma) y el tipo natural p53 son inactivadas por la interacción de la oncoproteína E6-E7 del HPV, por consiguiente en los carcinoma de células escamosas invasivo cervical (CCEI) que contienen HPV y en que no se demuestra el tipo natural del p53, la inactivación funcional se produce mediante la unión y degradación del HPV por la E6, mientras que en aquellos carcinomas que carecen de HPV se identifican mutaciones del p53.<sup>54</sup>

Es posible que la infección específica con un tipo de virus de papiloma humano sea un factor de riesgo, aunque insuficiente en la etiología del cáncer cérvico-uterino.<sup>49,50</sup> A principios de la década de los años 80, dada la prevalencia generalizada de infección por HPV y mujeres con CCEI, se considero que era necesario un factor adicional para desencadenar la expresión del potencial oncogénico del HPV. La infección por HPV, factores genéticos, el estado inmunitario del huésped, el tabaquismo y el uso de esteroides como la progesterona se consideran cofactores de este proceso.<sup>50,54</sup>

Se menciona la relación de la actividad sexual de la mujer con el riesgo de desarrollo de NIC. Cada vez hay más datos que sugieren que una mujer puede correr mayor riesgo debido a la conducta sexual de su compañero, aunque no

satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros.<sup>53</sup>

Las investigaciones ecológicas muestran una correlación positiva entre la distribución geográfica de carcinoma de cérvix y el carcinoma de pene existiendo altas tasas de incidencia entre el cáncer cérvico-uterino de esposas de hombres con cáncer de pene y viceversa. Kessler intentó valorar el papel del varón en la carcinogénesis cervical mediante un estudio epidemiológico. Su método suponía la observación directa de dos grandes grupos de mujeres. Un grupo lo integraban mujeres casadas con hombres cuyas esposas anteriores habían tenido cáncer cervical y el otro grupo mujeres casadas con hombres sin dicha historia. En el grupo de mujeres casadas con hombres cuyos esposos habían tenido cáncer halló 14 con cáncer cervical frente a sólo 4 en el grupo control. Sólo 9 de estas lesiones resultaron francamente invasoras y 2 eran un adenocarcinoma.<sup>48</sup> También se sabe que las mujeres casadas con hombres con cáncer de pene tienen mayor incidencia de cáncer cervical.<sup>55</sup>

Aún cuando se identifique el carcinógeno, su interacción con el cuello uterino depende de cada mujer. Los datos epidemiológicos sugieren con intensidad que la adolescente es una mujer de riesgo. La razón probable es que se está produciendo metaplasia activa. Puesto que hay proliferación activa de transformación celular de epitelio columnar en metaplásico y de éste en escamoide, el potencial de interacción entre el carcinógeno y el cuello uterino se incrementa. Una vez completado este proceso de metaplasia parece que el cuello uterino ya no presenta alto riesgo, aunque evidentemente, puede aparecer NIC en pacientes vírgenes hasta después de la finalización de dicho proceso.<sup>49,52</sup>

Se ha sugerido que las deficiencias vitamínicas pueden tener un papel en algunos tumores incluyendo el cáncer de cérvix. La quimioprolifaxis con vitamina A podría prevenir algunos cánceres. Los derivados de la vitamina A, particularmente los retinoides, modulan in vitro e in vivo el crecimiento de las células epiteliales normales, habitualmente inhibiendo su proliferación y permitiendo la diferenciación y la maduración celular.<sup>53</sup>

## **5.5 ETIOLOGIA Y PATOGENESIS**

Casi todos (99,8%) los casos de cáncer de cuello uterino se deben a tipos específicos de un virus DNA tumoral transmitido por vía sexual, que se denomina virus del papiloma humano (VPH). El enlace entre el cáncer de cuello uterino (CaCu) y el VPH fue demostrado a principios de los años 80's por el doctor Harald

zur Hausen y la infección es un requisito necesario para el desarrollo de esta enfermedad.<sup>56</sup>

Por mucho tiempo se sospechó una etiología infecciosa para las verrugas, esto se demostró al fin en el siglo XIX. Uno de los primeros reportes de transmisión de verrugas en humanos fue por un accidente ocurrido en 1845 a un fabricante de velas de cera, que mientras estaba removiendo un condiloma acicular con su instrumento se lastimó debajo de la uña. Tiempo después apareció en el lugar de la lesión una verruga, que luego de destruirla repetidamente reaparecía, hasta que la uña fue finalmente removida. En otro experimento, el investigador Ullmann inoculó extractos de papilomas laríngeos en heridas hechas por el mismo en su brazo. Después de 9 meses brotó una verruga en el sitio de inoculación.<sup>57</sup>

Las verrugas genitales y el CaCu siempre fueron referidos como manifestaciones de enfermedades venéreas comunes, tales como sífilis y gonorrea. Esta teoría fue rebatida por una escandalosa publicación hecha en 1917. Se usó un extracto de condiloma de pene, obtenido de un joven estudiante de medicina que no presentaba síntomas de enfermedad venérea alguna. Luego el extracto fue inoculado en el antebrazo del autor y el de su asistente, así como en la mucosa genital de una “virgo intacta”. Después de 2.5 meses la desafortunada mujer desarrolló condiloma genital y en los brazos de los varones aparecieron verrugas.<sup>58</sup> Estos y otros experimentos concluyeron que las verrugas genitales representaban enfermedades distintas causadas por un agente transmisible.

El concepto de que algunas verrugas pueden progresar a la malignidad fue establecido por los estudios de Shope, Rous y otros, que estudiaron la transmisión de verrugas que aparecen de manera natural en los conejos comúnmente llamados de cola de algodón. Estos investigadores descubrieron que las lesiones formadas en conejos domésticos, después de inocularlos con extracto de verrugas de los conejos de cola de algodón, eran sensibles a la progresión maligna.<sup>59</sup>

El primer virus del papiloma fue aislado de conejos por Richard Shope en 1933. El Dr. Harald zur Hausen fue el primero en demostrar, por medio de experimentos de hibridación, que las verrugas genitales y los tejidos de cáncer de cérvix, contienen genomas del virus del papiloma humano.<sup>60,61</sup>

### **5.5.1 Factores de riesgo para la infección por HPV**

El riesgo de contraer un VPH genital está influenciado por la actividad sexual, por lo que el CaCu sigue un patrón típico de enfermedades transmitidas sexualmente.

- ✓ *Promiscuidad.* Hay una fuerte asociación entre el número de parejas que han tenido tanto la mujer como su compañero a lo largo de su vida y la adquisición del VPH.<sup>62</sup>
- ✓ *Actividad sexual a temprana edad.*
- ✓ *Tener historial de otras enfermedades transmitidas sexualmente.*
- ✓ *Verrugas genitales, test de papanicolaou con resultados anormales.*
- ✓ *Pareja sexual con cáncer de cérvix o de pene.*
- ✓ *Edad.* La infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad, después de los 30 años decrece la prevalencia. El CaCu es más común después de los 35 años, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer.<sup>63</sup>
- ✓ *Persistencia viral.* Común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo a cáncer. La persistencia puede inducir cambios genéticos secundarios dado que las proteínas virales interfieren con los puntos de control del ciclo celular e inducen inmortalización de los queratinocitos.
- ✓ *Uso prolongado de anticonceptivos orales.* La región larga de control, LCR por las siglas en inglés, en el genoma viral, contiene elementos de respuesta a glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroidales como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona. Estudios han reportado el uso de anticonceptivos orales y la alta positividad al DNA viral.<sup>64</sup>
- ✓ *Coinfección con otros virus,* como el del herpes simple (HSV) tipo 2, citomegalovirus (CMV), herpes virus humano tipos 6 y 7(HHV-6), detectados todos en el cérvix.
- ✓ *Carga viral.* Correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad. El VPH 16 puede alcanzar una carga viral más alta que otros tipos virales.
- ✓ *Predisposición genética.* Representa el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad.<sup>65</sup>
- ✓
- ✓ *Variantes virales intratipo.*

### **5.5.2 Prevalencia, regresión y persistencia**

La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%, más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos.<sup>66</sup>

La mayoría de las lesiones leves o moderadas revierten espontáneamente en individuos inmunocompetentes. Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH. Sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL por las siglas en inglés bajo el sistema Bethesda de clasificación de células displásicas cervicales). Después, solo del 20 a 40% de estas LSIL progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL).<sup>67</sup>

Esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 o 10% de ellas desarrollarán una HSIL, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses.<sup>68</sup> Sin embargo, en aquellos con una deficiencia inmune, heredada o inducida farmacológicamente, hay una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en caso de infección con VPH de alto riesgo oncogénico. Si el virus permanece en forma latente, una mujer que parece haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al VPH.

Se ha encontrado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con persistencia. Los estudios de Bachtary y van der Graaf sugieren que la infección múltiple está asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. No está claro si esto es debido a la susceptibilidad del hospedero, la interacción entre los virus o la probabilidad de progresión independiente en cada tipo viral.<sup>69</sup>

### **5.5.3 Biología molecular del virus del papiloma humano**

El virus del papiloma (VP), pertenece a la familia Papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los polyomavirus por el Consejo Internacional para la Taxonomía de los Virus, (ICTV). Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Infectan específicamente el epitelio

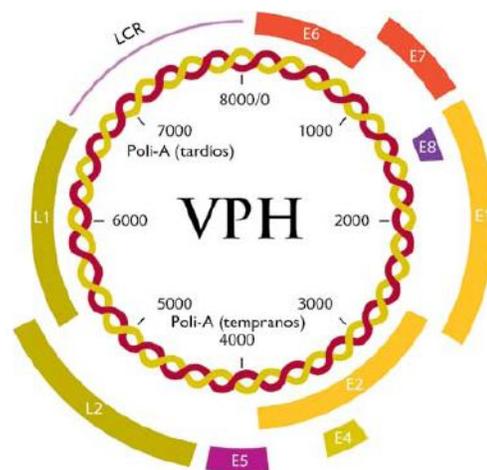
escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles.<sup>70</sup>

La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral. Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 en mayor proporción y L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses.

#### 5.5.4 El genoma del virus del papiloma humano

El genoma del VPH consiste de una molécula de DNA circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2), tal como se muestra en la figura 1.

**Figura 1. Genoma del virus del papiloma humano (HPV)**



Tomado de: The Health's Profesional's HPV HANDBOOK, I: Human papillomavirus and cervical cancer. 2004. The European Consortium for Cervical Cancer education. Taylor & Francis Group

## **5.5.5 Las proteínas del virus del papiloma humano**

### **5.5.5.1 La proteína E6**

El gen E6, de aproximadamente 450 a 500 pb, codifica para una proteína de casi 150 aminoácidos con un peso molecular de 16 a 18 kDa. La proteína tiene un potencial oncogénico débil en algunas líneas celulares y coopera con E7 para la plena capacidad transformante e inmortalizante.

E6 es de las que se expresan muy tempranamente durante una infección por VPH. Esto le confiere varias funciones que alteran el ambiente celular, como por ejemplo el bloqueo de la apoptosis mediante la degradación de p53, la alteración de la transcripción de genes celulares a través de la interacción con p300 y CBP, e incremento de la vida celular por la sobre activación de la telomerasa.

La acción clave de E6 de los VPH de alto riesgo (E6 – AR) es inhibir la función de P53, una proteína supresora de tumores, mediante su degradación por la vía de la ubiquitina.<sup>71</sup> Para ello E6 requiere a la proteína celular asociada a E6 (E6-AP). Esta proteína reemplaza a Mdm2, que en células normales no infectadas es quien degrada a P53. Este cambio reduce dramáticamente la vida media de P53 (desde 3 horas hasta 20 minutos) y el nivel de proteína en las células de CaCu a menos de la mitad del nivel presente en las células normales. La mayoría de las proteínas E6 de los VPH de bajo riesgo (E6 – BR) no se unen a P53 o lo hacen débilmente y no lo degradan.<sup>72</sup>

E6 también puede retener a P53 en el citoplasma bloqueando su translocación al núcleo y así inhibiendo su función independientemente de su degradación. En consecuencia E6 inhibe la capacidad de P53 para activar o reprimir la transcripción de sus genes blanco. E6 puede superar la apoptosis dependiente e independiente de P53. El incremento de P53, que se daría por la proliferación inducida por el VPH, así como la consecuente inducción de apoptosis, probablemente mataría a una célula infectada por VPH antes de que la replicación de este ocurriera. Por tanto la modulación de los niveles de P53 por parte de E6 es importante para una infección productiva.<sup>73</sup>

### **5.5.5.2 La proteína E7**

El gen E7, de aproximadamente 300 a 320 pb, codifica para una proteína de aproximadamente 100 aminoácidos con un peso molecular de 10 kDa. E7 tiene la mayor capacidad transformante y actúa mediante la unión a proteínas celulares

supresoras de tumores de la familia pRB, que a su vez interactúan con factores de transcripción de la familia E2F. La familia pRB controla la replicación celular. La unión de E7 a la forma activa de pRB conduce a la liberación de los factores de transcripción E2F independientemente de la presencia de factores de crecimiento externos, lo que promueve el progreso de la fase S del ciclo celular y por tanto la replicación celular.<sup>74</sup>

E7 también se asocia con otras proteínas tales como desacetilasas de histonas, AP1 e inhibidores de los complejos CDK, como p21 y p27. Como resultado de la liberación de E2F se expresa ciclina E, importante para el progreso de la fase S. Estas interacciones inducen múltiples respuestas celulares, incluyendo la estabilización de P53 que normalmente contrarrestaría esta replicación celular, anormalmente estimulada, mediante el incremento de la apoptosis. Sin embargo la proteína E6 – AR degrada a P53 y por tanto bloquea esta respuesta celular.

### 5.5.5.3 La proteína E5

El gen E5, de aproximadamente 230 a 250 pb, codifica para una proteína de 90 aminoácidos con un peso molecular de 14 kDa. Es una proteína de membrana e hidrofóbica que se halla principalmente en el retículo endoplásmico y Golgi, pero también en la membrana citoplasmática.<sup>75</sup>

La función principal de la proteína E5 es acomplejarse y sobre regular la actividad de los receptores de factores de crecimiento, como el del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).<sup>76</sup> E5 de VPH-16 y de VPB-1 se une también a la subunidad de 16 KDa de la ATPasa vacuolar. La ATPasa es un complejo proteico, de unión a membrana, cuya subunidad de 16 KDa forma el poro por lo que pasan los iones H<sup>+</sup> que acidifican el contenido de los endosomas. Se sabe que E5 de VPH-16 inhibe la acidificación de los endosomas, lo que resulta en la retención del receptor, en la prolongación de su señal activa y en el reciclaje del 40% de los receptores para anclarse de nuevo en la superficie en ausencia del ligando. Esto quizás explique el incremento en el número de EGF observado en los queratinocitos que expresan E5.<sup>77</sup>

Si E5 inhibe la acidificación de los endosomas tardíos en los HFK, podría también afectar la interacción de los péptidos antigénicos con las moléculas del MHC-II.<sup>78</sup> La molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) es una proteína heterodimérica compuesta de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . Entrega péptidos antigénicos desde los compartimentos endocíticos hasta la superficie celular para ser reconocidos por las células T CD4<sup>+</sup>.

Los antígenos del MHC-II son sintetizados en el RE donde las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  se asocian a una chaperona llamada cadena invariante (Ii). En los compartimentos endocíticos, Ii del trimero  $\alpha\beta Ii$  es secuencialmente degradado por medio de cisteín y no cisteín - proteinasas hasta convertirse en el péptido inducido por leupeptina (LIP), de 21 – 22 kDa, en el pequeño péptido inducido por leupeptina (SLIP), de 12 – 14 kDa y en el péptido Ii asociado a la clase II (CLIP).

CLIP es finalmente intercambiado por un péptido antigénico, proceso catalizado por HLA – DM. Luego el dímero  $\alpha\beta$ - péptido antigénico es expresado en la superficie celular como una molécula MHC-II madura. En la epidermis los queratinocitos humanos normalmente no expresan moléculas MHC-II, pero sí las de Langerhans. Se ha documentado que los queratinocitos pueden expresar moléculas MHC-II, tales como HLA – DR, – DP y – DQ en muchos desórdenes de la piel, lo que les permite funcionar como células presentadoras de antígenos e inducir una respuesta inmune. Los queratinocitos de prepucio también muestran actividad inmune (expresando HLA – DR, - DM y Ii) cuando son estimulados por interferón  $\gamma$ . La degradación proteolítica secuencial de Ii es dependiente del pH. Por tanto E5 afecta la maduración de la molécula  $\alpha\beta$  de MHC-II inhibiendo la acidificación de los endosomas donde Ii es digerido por proteasas que funcionan solo a pH ácido. E5 entonces podría disminuir el reconocimiento inmune de los queratinocitos infectados interrumpiendo la función de las proteínas MHC clase II.

#### 5.5.5.4 La proteína E1

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

E1 es una 3'  $\rightarrow$ 5' helicasa hexamérica dependiente de ATP, que participa en la replicación del DNA viral. Estas funciones de ATPasa y de helicasa hacen de esta proteína viral la única con actividad enzimática y se hallan codificadas en el dominio carboxilo terminal.

E1 se une al origen de replicación, en una secuencia palindrómica de 18 pb rica en A y T que se halla en la LCR, formando hexámeros y dobles hexámeros. El

hexámero rodea al DNA de modo que el sustrato pasa a través del centro del anillo hexámero.<sup>79</sup> La unión de E1 al sitio de origen causa una curvatura, crítico para el correcto ensamblaje del complejo de iniciación y para las primeras etapas de desenrollamiento de la doble hélice.<sup>80</sup> E1 interactúa directamente con la DNA polimerasa  $\alpha$ , mientras que esta necesita las proteínas RPA, que estabilizan la cadena sencilla del duplex abierto, topoisomerasas I y II y los cofactores PCNA y RFC (factor de replicación C) para que se lleve a cabo la replicación.

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

#### **5.5.5.5 La proteína E2**

El producto del gen E2, de aproximadamente 1100 pb, es una proteína nuclear de 45 kDa. Se divide en tres dominios funcionales. El primero, en el extremo amino terminal, es el dominio de activación (E2TAD), responsable de regular la transcripción y la replicación del DNA viral. Promueve la oligomerización e interacción entre moléculas de E2 unidas al DNA en sitios distantes, provocando una curvatura en la molécula de DNA y otros cambios conformacionales.<sup>81</sup> El segundo dominio es el de bisagra o dominio central, de longitud y secuencia más variables entre los VPs. En VPH 11 es importante para regular la función de E2 durante la transcripción del ARNm y la replicación viral, además que le da estabilidad al complejo E2 - DNA. El tercer dominio, en el extremo carboxilo terminal, es de dimerización y de unión al DNA, de casi 100 aminoácidos.

E2 se une al palíndromo de 12 pb ACCgNNNNcGGT, llamado el sitio de unión de E2 (E2BS), que sufre un cambio de conformación al unirse a la proteína. Las letras en minúsculas son las bases preferenciales pero no requeridas para la unión al DNA. La región NNNN se llama espaciadora, su longitud es conservada entre los VPs pero la secuencia varía con el tipo viral. El genoma de los VP-AR contiene 4 sitios E2BS ubicados en la LCR, que se hallan hacia el 5' del promotor viral que regula la expresión de los genes tempranos. La unión de E2 al DNA provoca la represión o activación de dicho promotor y la replicación del DNA viral. A su vez,

estas funciones dependen de la concentración intracelular de E2, así como del sitio, de los cuatro existentes, al que se haya unido.

La unión al sitio más próximo del promotor, BS1, no solo interfiere con la unión de TBP a la caja TATA, sino también afecta la estabilidad del complejo de preinicio de la transcripción una vez que TBP ya se unió a su sitio. La unión a los sitios BS2 y BS3 también contribuye a la represión del promotor compitiendo con factores de transcripción como SP1. La unión a BS3 es necesaria para la replicación viral. E2 es más afín a BS4 y la unión a este sitio regula positivamente la expresión génica, aunque los mecanismos para que se lleve a cabo no son del todo claros.

E2 puede también invocar al complejo de preinicio de la transcripción (PIC) e influye en el remodelaje de la cromatina, interactuando con el coactivador CBP/p300, el cual se sabe tiene una actividad de acetilación de histonas (HAT). La interacción es débil pero se sabe que E2 también se une a la proteína celular AMF-1/Gps2, quien también interactúa con el coactivador p300. Por tanto la unión de E2 a AMF 1 atrae a p300 y el resultado es la sobre expresión génica por un efecto aditivo.<sup>82</sup>

E2 también tienen una función anti proliferativa, pues puede reprimir el crecimiento e inducir apoptosis, en parte mediante la represión de la transcripción de E6 y E7, así como por el consecuente aumento de P53. E2 induce arresto en G1 por medio de la activación del complejo p21/ WAF, inhibidor del complejo ciclina E/CDK2. Este arresto lleva a la célula transformada por VPH a senescencia. La reintroducción de E2 en células HeLa provoca muerte por apoptosis. A diferencia del arresto en G1, esta apoptosis inducida puede ser tanto independiente de P53, como de secuencias virales. Esto se comprobó transduciendo, con un adenovirus que porta el gen E2 de VP, a la línea celular de osteosarcoma Saos, la cual es mutante a p53 y no tiene secuencias víricas en su genoma. Las células murieron por apoptosis.<sup>83</sup>

#### **5.5.5.6 La proteína E4**

La secuencia codificante de E4, aproximadamente 260 pb, está contenida dentro del marco de lectura de E2. La proteína E4, de 10 a 44 kDa, se expresa a partir de un ARNm procesado (E1<sup>+</sup>E4) de manera abundante durante las etapas tardías del ciclo viral y la replicación vegetativa del DNA viral. La expresión precede la síntesis de las proteínas estructurales del virus y el ensamblaje de las partículas virales. La proteína E4 se localiza en parte en los filamentos intermedios de queratina del citoplasma (IF) durante las LSIL causadas por VPH 16, pero también

se halla de manera difusa en regiones perinucleares y citoplasmáticas. E4 causa el colapso de dichas queratinas y esto se ha relacionado con la liberación de los viriones.<sup>84</sup>

E1^E4 de VPH 16 causa arresto en la fase G2 del ciclo celular cuando se expresa en células HeLa y SiHa. Esto sugiere un papel antagónico con la proliferación celular inducida por E7 durante la etapa productiva de la infección, así como el requerimiento de E1^E4 y E2 para inhibir la división celular durante el ciclo viral.<sup>85</sup> E4 puede expresarse junto con E1 y E2 durante la infección. El hecho de que ambas proteínas, E2 y E4, pueden inhibir el ciclo celular, sugiere que cooperan durante el ciclo viral. La expresión elevada de E2 y E4 en células epiteliales en cultivo provoca la acumulación de E2 en el citoplasma y co-localización de esta con E4. La adición de E4 incrementa o disminuye la transcripción mediada por E2, dependiendo de las concentraciones relativas de ambas proteínas. A las concentraciones fisiológicas hay un incremento de la actividad transcripcional del promotor P97.

Esta evidencia sugiere que durante la infección productiva, E4 regula los niveles de la proteína nuclear E2 para facilitar la amplificación del genoma viral y la expresión de proteínas tempranas.<sup>86</sup>

#### **5.5.5.7 La proteína E2 ^ E8**

Recientemente se ha descrito una nueva proteína E2, resultado de una fusión del producto del pequeño marco de lectura E8 con parte de la proteína E2. Esta proteína de 20 kDa reprime la replicación viral, así como la transcripción y por tanto se creó que es importante para el mantenimiento del estado latente observado en las células basales del epitelio infectado.<sup>87</sup>

#### **5.5.5.8 Las proteínas L1 y L2**

La proteína L2, de 43 a 53 kDa, es la minoritaria de la cápside viral, que como L1, se produce en células que expresan E4. La proteína mayoritaria L1, de 57 kDa y que conforma cerca del 80 % de la cápside, se expresa después de L2. La cápside contiene 360 copias de L1 y aproximadamente 12 copias de L2, organizados en 72 capsómeros de una partícula icosaédrica. La proteína L2 se acumula en estructuras nucleares conocidas como dominios oncogénicos de la proteína de leucemia pro-monocítica (PML) durante el ensamblaje del virus y atrae a L1 hacia estos dominios. Se ha sugerido que estos cuerpos PML son el sitio de la

replicación del DNA viral y que las proteínas de la cápside se acumulan en este sitio para facilitar el empaquetamiento.<sup>88</sup>

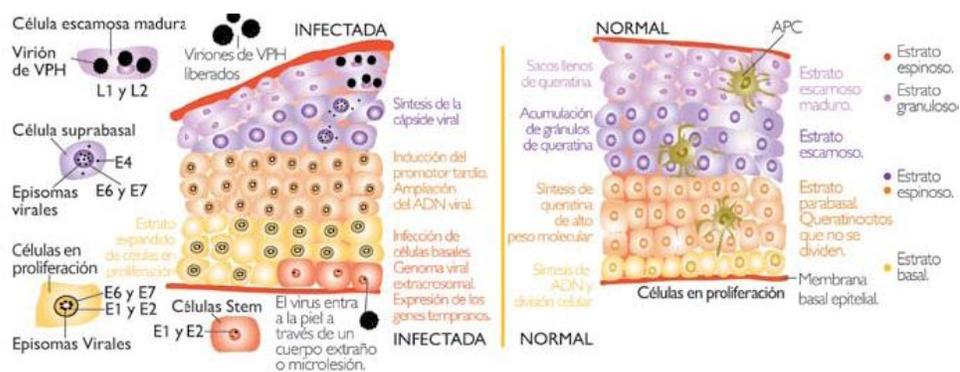
## 5.5.6 El ciclo viral

### 5.5.6.1 Infección y desensamble del virión

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una abertura en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o microtrauma. Para los VPH – AR como VPH 16, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo integrina  $\alpha 6 - \beta 4$  se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor.<sup>89</sup>

La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina. El desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del DNA viral al núcleo de esta.<sup>90</sup> Tal como lo muestra la figura 2.

**Figura 2. El ciclo viral del HPV**



Tomado de Ian H Frazer. 2004. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. Nature Reviews Immunology.

### **5.5.6.2 Mantenimiento del genoma**

Después de la infección y desensamble en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias, 10 a 200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2, que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. En VPH 31, en líneas celulares epiteliales, se ha visto que si hay una falla para expresar E1, se pierde el estado episomal y el genoma viral se integra al de la célula. La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S.<sup>91</sup>

### **5.5.6.3 Fase proliferativa**

La expresión de E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato suprabasal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular.<sup>92</sup>

### **5.5.6.4 Amplificación del genoma y síntesis de los viriones**

Para que se produzcan viriones infecciosos, los VP deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del DNA viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2. Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos.

Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas. El VP no es lítico y se ha sugerido que la proteína

E4 contribuye al egreso del virus de las capas superiores del epitelio mediante el rompimiento de los complejos de citoqueratina.<sup>93</sup>

### **5.5.7 Desarrollo de lesiones y cáncer**

El resultado usual de la infección por VPH es una verruga o papiloma. Las verrugas de la piel pueden ser verrugas planas (superficiales) o verrugas plantares (mas profundas). Las verrugas genitales, o condilomas, se transmiten por contacto sexual, el 90% de estas son causadas por los tipos virales 6 y 11.<sup>94</sup>

Los virus genitales, tanto oncogénicos como no oncogénicos, pueden causar LSIL en la zona de transformación del cuello uterino. LSIL, también conocido como NIC 1 (neoplasia intraepitelial cervical, grado 1) bajo otro sistema de clasificación, son manifestaciones transitorias de la infección viral productiva. Se caracteriza por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en el tercio inferior del epitelio. Este se diferencia y madura, mostrando anomalías menores de la célula.

La zona de transformación del cuello uterino es la unión entre el epitelio columnar del endocervix y el epitelio escamoso del exocervix. Es un sitio de continuos cambios metaplásicos, más activos en la pubertad y durante el primer embarazo y declinan después de la menopausia. Una metaplasia escamosa atípica, inducida por algún virus y que se desarrolle en esta región, puede progresar a una HSIL, que también se conoce como NIC 2 o NIC 3, las verdaderas precursoras del CaCu y que se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en los tercios central y superior la lesión. HSIL es comúnmente positivo a los tipos virales oncogénicos que evitan la maduración y diferenciación, produciendo una replicación continua de células inmaduras y eventualmente la acumulación de anomalías genéticas que favorecen la malignidad. LSIL puede establecerse al inicio, al mismo tiempo o en ausencia de HSIL.

El CaCu de células escamosas es el más común, mientras que hasta el 25 % de los casos son de origen glandular, es decir adenocarcinoma. Este también contiene VPH pero la correlación es menos pronunciada y es dependiente de la edad. Cerca del 50% de las mujeres con adenocarcinoma in situ (AIS) tienen también NIC y es a menudo encontrado en pacientes que han sido operados por carcinoma escamoso. El adenocarcinoma invasor puede ser puro o mezclado con carcinoma de células escamosas, con lo que se denomina carcinoma adenoescamoso.

La incidencia de estos cánceres aumenta en los países desarrollados sobre todo en mujeres jóvenes, se cree que esto puede deberse al incremento en el consumo de anticonceptivos orales, aumento de relaciones sexuales a temprana edad y a la promiscuidad.

### **5.5.8 Diagnóstico y tratamiento del HPV**

La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la progresión a cáncer. Los métodos principales de diagnóstico han sido la histopatología y métodos citológicos como el papanicolaou, que busca cambios en las células de la zona de transformación.

Recientemente se han introducido los métodos moleculares para detectar VPH en muestras clínicas. El sistema actual de reporte para clasificar la citología cervical es el de Bethesda. Las pacientes con resultados de papanicolaou anormales que tienen una lesión cervical seria son evaluadas por colposcopia y por toma de biopsia o cono. La escisión por medio del asa electro quirúrgica es buen tratamiento para las lesiones escamosas no invasivas.

El cáncer que comienza a invadir se trata con histerectomía o con radioterapia de alta energía (18 MV). El objetivo es destruir células malignas en el cérvix, tejidos paracervicales y nodos linfáticos regionales. El cáncer localmente avanzado es tratado con radioterapia dirigida al tumor y a sitios de expansión.

### **5.5.9 Prevención**

#### **5.5.9.1 Vacunas**

Zhou y colaboradores (1991) desarrollaron las partículas tipo virus (virus - like particles, VLP) expresando los genes L1 y L2 de VPH 16 en células eucariontes.<sup>95</sup> Posteriormente otros científicos detallaron la técnica y demostraron que solo L1 era suficiente para el ensamble de las VLP's. Recientemente se reportaron resultados exitosos de la aplicación de la vacuna profiláctica VLP de L1 en 2 pruebas fase 2B multicéntricas, y mostraron protección al 100% contra infección persistente de VPH 16 y VPH 18.<sup>96</sup>

Existen evaluaciones internacionales en fase 3 de una vacuna profiláctica bivalente, VPH 16 y 18 y otra tetravalente VPH 16, 18, 6, 11, que han mostrado resultados satisfactorios y muy prometedores. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), que es la Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud, inició en agosto de 2005 un proceso interno de preparación para la introducción de dicha vacuna, la cual fue prevista para mediados del año 2006, en los mercados de los países miembros. También se mencionó el muy probable alto costo, en Colombia tres dosis cuestan un millón de pesos, por lo que se tendrá primero que hacer análisis y perfiles de precios.<sup>97</sup>

## **5.6 SECUENCIA DE EVENTOS MORFOLOGICOS EN EL DESARROLLO DE CANCER DE CERVIX**

Por muchos años se han hecho muchos acercamientos para establecer una secuencia lógica de los eventos morfológicos en la génesis del cáncer invasivo de cérvix uterino. Una progresión de lesiones intraepiteliales desde los simples a los marcados cáncer invasivos han sido postulados. Aunque una transformación de lesiones iniciales de bajo grado a lesiones de alto grado pueden ocurrir, esto es un evento relativamente común. Muchas lesiones de alto grado se desarrollan independientemente en segmentos adyacentes del epitelio endocervical.

### **5.6.1 Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LGSIL)**

Los eventos iniciales en la carcinogénesis del cérvix uterino ocurre en mucho, pero no en todos, los casos, en el epitelio escamoso en el área de la unión escamocolumnar o zona de transformación.

Las lesiones precancerosas tempranas morfológicamente identificables (LGSIL o displasia leve) son caracterizadas por un núcleo agrandado e hiper cromático, presencia de mitosis normales y anormales, ocurriendo a varios niveles del orden razonable del epitelio escamoso. En algunas de estas lesiones los núcleos anormales son rodeados por una zona citoplasmática clara que provee evidencia morfológica de una infección con virus del papiloma humano con una variedad de tipos virales. En algunos casos, el epitelio escamoso es grueso, plegado y provisto con una capa superficial de células queratinizadas. Como estas lesiones son semejantes al condiloma acuminado, por lo tanto son denominadas “condiloma plano”, término introducido por Meisels et al en 1977.

Los eventos neoplásicos tempranos pueden también tomar lugar en otro sitio de la zona de transformación, sobre el epitelio escamoso nativo del cuello uterino o en el epitelio endocervical. Las lesiones del epitelio escamoso nativo son idénticas a la que ocurren en la zona de transformación. Las lesiones neoplásicas tempranas que ocurren en el epitelio endocervical son difíciles de reconocer o clasificar y son generalmente conocidas como metaplasia escamosa atípica.

### **5.6.2 Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HGSIL)**

Existe una excelente evidencia de que muchos casos de HGSIL se desarrollan en el epitelio endocervical, en la zona de transformación o en el cana endocervical, confirmado por estudios de mapeado. El HGSIL puede ser adyacente o ocurrir en ausencia de LGSIL, como evento primario.

Los tres principales patrones histológicos del HGSIL son: Borderline, Sospecha de carcinoma in situ y el carcinoma in situ. Alrededor del 60 a 70% de estas lesiones imitan una metaplasia escamosa y se caracterizan por células cancerosas de talla media, alrededor del tamaño de las células metaplásicas, mostrando un núcleo agrandado, hiperromático con variable grosor del epitelio que muestra un moderado a macado disturbio de las capas

En alrededor del 15 al 20% de los casos, los procesos neoplásicos son derivados de las células basales o de reserva del epitelio endocervical y resultan en lesiones compuestas de células cancerosas pequeñas amontonadas con escaso citoplasma.

Las lesiones escamosas de alto grado metaplasicas y tipo de células pequeñas frecuentemente se extienden a las glándulas endocervicales. Esta extensión no es considerada como evidencia de invasión. En tales lesiones, la infección por virus del papiloma humano esta usualmente oculta y la documentación de la presencia del virtual DNA requiere hibridación u otras técnicas moleculares.

Actualmente, los patrones histológicos más frecuentes de HGSIL, es la lesión de alto grado tipo escamoso, conocida como carcinoma in situ queratinizante o displasia queratinizante que usualmente conserva muchas características morfológicas del epitelio escamoso de origen. Estas lesiones desarrollan en LGSIL, que por razones no conocidas progresa a HGSIL. Así, estas lesiones son usualmente localizadas en la porción externa del cérvix, pueden aparecer

adyacentes a la vagina y pueden conservar las características de la infección por virus del papiloma humano, como una koilocitosis.

Las lesiones de alto grado de tipo indiferenciado, contienen abundantes mitosis en todos los niveles del epitelio, algunas de las cuales son anormales, estas son llamadas también mitosis tripolares. En algunas de estas lesiones el epitelio maligno muestra dos capas demarcadas claramente. Usualmente la capa superior esta compuesta de células grandes, mejor diferenciadas que la capa baja. El mecanismo de este evento aun no es conocido.

En el material histológico los diferentes patrones de lesiones precursoras pueden estar presentes sobre un mismo lado del cérvix. Las diferencias en el epitelio de origen y la localización anatómica de las lesiones intraepiteliales son reflejadas en la histología y citología de éstas, y pueden tener considerable importancia sobre la interpretación y clasificación de biopsias y muestras cervicovaginales

## **5.7 ASPECTOS CLÍNICOS**

El carcinoma de cérvix se presenta en forma asintomática en estadíos tempranos, las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas por lo general no presentan síntomas. Cuando los hay suelen deberse a alguna enfermedad ginecológica asociada.

En esta etapa el diagnóstico se realiza mediante citología cérvico-vaginal. En estadíos avanzados el sangrado vaginal anormal (menorragia, metrorragia, sangrado post-coito o sangrado post-menopáusico) es el síntoma más común de cáncer invasor. Muchas pacientes tienen a menudo un flujo abundante y mal oliente, en especial cuando la enfermedad está avanzada, siendo por lo general sanguinolenta, purulenta y no causa prurito. Puede presentarse dispareunia y dolor pélvico; el dolor no es un síntoma habitual en las pacientes con cáncer de cuello, a menos que esté muy avanzado.

En los estadíos más avanzados las pacientes refieren síntomas rectales y vesicales (micción involuntaria o presencia de heces a nivel de vagina siendo un signo de formación de fístula). Cuando la enfermedad alcanza los nervios lumbosacros y ciáticos y las paredes laterales de la pelvis, atraviesa los huesos pélvianos, se irradian hacia abajo por la pierna causando dolores insoportables e indica una enfermedad avanzada. En forma similar el edema de las extremidades inferiores muestra la obstrucción por el tumor del drenaje linfático. La ascitis es

poco frecuente en el cáncer de cuello. La debilidad, la pérdida de peso y la anemia son características de la última etapa de la enfermedad.<sup>98,99</sup>

Lamentablemente, el médico no puede confiar en la presencia de síntomas que permitan un diagnóstico de carcinoma de cuello precoz. Muchas mujeres permanecen asintomáticas durante muchos meses. Se sabe que un tercio de las pacientes con la enfermedad avanzada en estadios III y IV han tenido síntomas durante menos de tres meses. La única manera de diagnosticar el cáncer de cuello en sus estadios más precoces es aplicar los procedimientos de diagnóstico especiales en forma rutinaria a grandes grupos de mujeres con síntomas ginecológicos y sin ellos. Esto significa realizar la prueba de citología vaginal en la población femenina adulta.<sup>100,101</sup>

## 5.8 DIAGNÓSTICO

Con la llegada del siglo XXI y el advenimiento y avance de nuevas tecnologías en Medicina, se ha facilitado la detección precoz de lesiones preinvasoras en el cáncer cervical, permitiendo un manejo temprano y adecuado de dichas lesiones que permiten controlar y muchas veces erradicar esta patología, disminuyendo la mortalidad y aumentando y mejorando la calidad de vida de las mujeres afectadas.

Para el adecuado diagnóstico debemos tener en cuenta la realización de una adecuada historia clínica que me permita identificar factores de riesgo asociados a la aparición del cáncer cervical o sus lesiones precursoras, esto complementado con un examen físico ginecológico completo y con las pruebas de detección precoz. Además tenemos ayudas como son:

- ✓ Datos de laboratorio (estudios citológicos).
- ✓ Exámenes especiales (biopsia de cérvix, colposcopia y conización).
- ✓ Datos radiológicos (imágenes diagnósticas): Radiografía PA de tórax.
- ✓ Urografía excretoria, ecografía abdomino-pélvica y retroperitoneo en busca de metástasis ganglionar paraórticas.
- ✓ Otros estudios de ayuda diagnóstica marcadores tumorales, cistoscopia, citología urinaria y biopsia vesical, rectosigmoidoscopia, biopsia rectal según estadio clínico III y IV.
- ✓ Tomografía axial computarizada simple y contrastada
- ✓ Resonancia magnética nuclear.
- ✓ Gamma grafía renal, hepática y ósea.<sup>102</sup>

### 5.8.1 Citología

La citología cervicovaginal por el método de PAPANICOLAOU (implantada de forma general en la década de los años 50), sigue siendo hoy en día el método más útil y menos costoso para el estudio, ya que permiten la detección inicial, el tratamiento de las lesiones escamosas preinvasoras (displasia y carcinoma "in situ") de cérvix.

Para obtener la muestra cervical a través de este método se describen varios procedimientos habiendo consenso en que la inclusión del material endocervical es muy importante. En algunos centros se obtienen tres muestras: endocervix, exocervix y fondos de saco vaginal, y otros centros optan sólo por tomar exocervix y endocervix.

En el frotis teñido según el método de Papanicolaou o similar se descubren células atípicas. Los informes citológicos de laboratorio pueden describir los hallazgos en una de varias formas, y se trata de implementar el empleo de la clasificación de Bethesda.<sup>103,104</sup>

El fundamento de la técnica está basado en dos conceptos básicos: La diferenciación escamosa de las células y la carcinogénesis, que se manifiestan por las características del citoplasma y del núcleo, respectivamente. La diferenciación escamosa se divide arbitrariamente en cuatro capas: basal, parabasal, intermedia y superficial. La carcinogénesis (cambios nucleares) pueden dividirse igualmente en cuatro niveles: normal, reacciones proliferativas benignas, neoplasia intraepitelial (displasia / carcinoma "in situ") y, finalmente, carcinoma (microinvasivo y francamente invasor).

#### 5.8.1.1 Valoración hormonal:

Durante el ciclo menstrual, la mucosa cervicovaginal, muy sensible a la secuencia hormonal fisiológica (estrógenos y progesterona), sufrirá cambios que nos permitirán darnos una idea de la maduración celular, averiguando el "estatus" hormonal, así como detectar situaciones patológicas en las que secundariamente va a estar alterada. Una mujer en edad fértil va a tener un 40% de células intermedias y un 60% de células superficiales en la fase preovulatoria. En la fase postovulatoria el porcentaje será inverso, con un 60% de células intermedias y 40% de células superficiales. En ambas situaciones no existen células basales ni parabasales. En la menopausia habrá un 80% de células parabasales y un 20% de células intermedias (atrofia).

### 5.8.1.2 Valoración neoplásica:

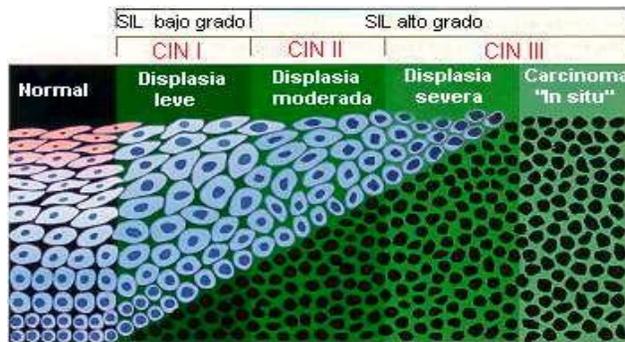
Sin duda la valoración más importante. Empezaremos hablando del concepto de metaplasia, que es la sustitución del epitelio glandular endocervical por otro de tipo escamoso en respuesta a diversos estímulos (pH, endocrinos, trauma, inflamación, etc.). La zona de metaplasia entre epitelio original escamoso y el endocervical se denomina zona de transformación, sitio donde se van a originar la gran mayoría de los carcinomas escamosos, de ahí que sea fundamental tomar de aquí suficiente número de células. Hay que tener en cuenta que la localización de la zona de transformación cambia gradualmente según la edad, avanzando cada vez más hacia endocérvix. Durante la edad reproductiva esta zona es distal al orificio cervical, por lo que es fácil obtener muestra. En la menopausia, en cambio, se introducen en el canal endocervical, siendo difícil obtener material representativo. La metaplasia, por otra parte, es tan común que se considera un proceso fisiológico normal.

La Displasia y el carcinoma "IN SITU" forman un espectro morfológico también conocido como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y, más recientemente, como Lesión Escamosa Intraepitelial (SIL). Cuando se afecta el control de división celular y se pierden gradualmente el control de las funciones básicas celulares, tales como la división y la diferenciación, se produce la transformación neoplásica. Las células entonces retienen su capacidad mitótica, pero no se diferencian adecuadamente conforme ascienden en el epitelio, por lo que dicha proliferación es desordenada. Esto es en esencia la displasia. Si esta alteración continúa progresando, las células cada vez se diferencian menos, perdiendo entonces sus características escamosas hasta que todo el espesor del epitelio está constituido por células indiferenciadas, atípicas, de morfología basaloide (carcinoma "in situ"). La diferencia esencial entre displasia y carcinoma "in situ" es la presencia o ausencia, respectivamente, de cualquier signo visible de diferenciación escamosa en las células anormales.

La intensidad de las alteraciones nucleares, la relación núcleo/citoplasma y las características citoplasmáticas nos permitirán clasificar la lesión como displasia leve, moderada, severa (NIC I, NIC II Y NIC III) y carcinoma "in situ". Recientemente, según el sistema BETHESDA, las displasias se clasifican como lesión escamosa de bajo grado (LGSIL), que incluye las displasias leves y el condiloma y como lesión escamosa de alto grado (HGSIL), que incluye las displasias moderadas, severas y carcinoma in situ. Conforme se produce la transformación de carcinoma "in situ" a microinvasor y francamente invasor, el cuadro citológico va haciéndose cada vez más abigarrado, con mayores atipias y un fondo de aspecto necrótico (diátesis tumoral). Ver figura 3.

Un aspecto de trascendental importancia hoy día es la identificación de mujeres afectadas por condiloma en relación con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), agente del que cada vez hay más evidencia de su relación con el carcinoma de cérvix. Con la toma citológica cervicovaginal podremos identificar un gran porcentaje de casos, ya que existe un cuadro citológico muy característico, tal como la presencia de koilocitos (célula intermedia-superficial con gran halo claro perinuclear citoplasmático y núcleos hiper cromáticos agrandados). Desgraciadamente, no siempre se observan dichas células y, además, disminuyen progresivamente en número conforme se incrementa la severidad de la displasia (aunque está ligada a dicha infección), siendo excepcionales en casos de cáncer invasivo.

**Figura 3. Clasificación de la lesión intraepitelial escamosa (SIL)**



Tomado de Ian H Frazer. 2004. Prevention of cervical cancer

Un término recientemente introducido el de atipia de células escamosas de significado indeterminado (A.S.C.U.S.) y que es definido, según el sistema Bethesda, como alteraciones escamosas que son más marcadas que las atribuibles a cambios reactivos, pero que cuantitativamente o cualitativamente no encajan en el concepto de Neoplasia Cervical Intraepitelial. Pacientes con este diagnóstico deben ser seguidas regularmente con controles clínico-citológicos según se encuentren dentro de grupos de alto o bajo riesgo.

Para el seguimiento y control de las pacientes con Lesiones Escamosas Intraepiteliales (displasias - carcinoma "in situ") es esencial conocer la historia natural de estas lesiones. Progresan generalmente de forma lenta y pueden

también regresar, pero hay grandes diferencias de unos casos a otros. Generalmente se observa que:

1. Las lesiones nuevas comienzan como displasia leve (NIC I / lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).
2. Cualquier grado de displasia puede progresar a carcinoma "in situ".
3. Las lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2-3) frecuentemente persisten o progresan y en menor tendencia regresan espontáneamente, mientras que las lesiones de bajo grado (NIC 1) a menudo regresan sin tratamiento.
4. La mayoría, pero no todos los casos de carcinoma "in situ" progresarán a cáncer invasivo si no son tratados.
5. El carcinoma invasor puede originarse sin paso previo de carcinoma "in situ", pero esto es la excepción.

### **5.8.2 Colposcopia**

La colposcopia es el método diagnóstico con el cual es posible reconocer, delimitar y diagnosticar los diferentes aspectos normales y anormales del exocérnix, vagina y genitales externos. La observación del cuello con una magnificación de 10 a 20 veces que permite valorar el tamaño y los bordes de una zona de transformación anormal así como de determinar su extensión dentro del conducto endocervical.

La aplicación de ácido acético al 3 % o al 5 % disuelve el moco, y la acción disecante del ácido destaca el contraste entre el epitelio escamoso engrosado en proliferación activa y el normal. Las alteraciones incluyen placas de color blanco y atipia vascular las cuales indican áreas de mayor actividad celular. El Lugol es cuestionable por su alta tasa de falsos positivos; hay que tomar biopsia del epitelio escamoso no teñido (el tejido endocervical de capa única que secreta moco, no se teñirá, pero puede diferenciarse con facilidad por su aspecto brillante de color rosa oscuro).

Se ha mostrado que colposcopistas experimentados pueden identificar diferentes grados de anormalidades epiteliales e invasión temprana con tan solo un pequeño margen de error. Sin embargo, es mandatorio y prudente confirmar la impresión

visual con una biopsia guiada por colposcopia, la cual tiene la ventaja de ser obtenida por medio de control visual, directamente del epitelio anormal. La biopsia guiada por colposcopio generalmente es un procedimiento simple, que usualmente no requiere anestesia. Ocasionalmente las muestras son muy pequeñas y por lo tanto, dificultan la manipulación en el laboratorio y algunas veces son muy superficiales, punto de importancia en la sospecha de carcinoma invasivo que no puede ser diagnosticado de una manera decisiva.<sup>114</sup>

Las principales indicaciones de la Colposcopia son:

- ✓ Valoración de pacientes con citología anormal.
- ✓ Control del NIC durante el embarazo.
- ✓ Pacientes con NIC para ser tratadas con terapéutica conservadora.
- ✓ Estudios diagnósticos en pacientes sintomáticos.
- ✓ Diagnóstico de otras infecciones virales.
- ✓ Diagnóstico de lesiones benignas y normalización cervical.
- ✓ Apreciación de la respuesta a la estimulación con estrógeno.
- ✓ Diagnóstico de patología vulvar (vulvoscopía).<sup>102,103</sup>

En algunas circunstancias cuando los mas expertos han usado colposcopia y colposcopia – biopsia y no pueden confirmar el diagnóstico, es necesario utilizar procedimientos investigativos adicionales como el curetaje endocervical o la conización diagnóstica.

### **5.8.3 Cervicografía**

Se ha investigado a la cervicografía como medio secundario para valorar a las pacientes con resultados atípicos a la prueba del Papanicolaou. Estudios de gran tamaño revelan la importancia de visualizar el cuello uterino mediante colposcopia o cervicografía (Augusto; Jones y col. Campion y col.). Simplemente repetir la valoración citológica ocasionará que pasen inadvertidas un 83% de las lesiones escamosas intraepiteliales, y lo que resulta más alarmante, un 50% de los cánceres invasivos.

La eficacia de la selección mediante Cervicografía es prácticamente la misma que la observada con la selección mediante colposcopia. Diversos factores harán que se elija una modalidad o la otra. Estos factores podrían consistir en costo para la paciente, capacitación del médico, disponibilidad del equipo y esperanzas de la paciente.<sup>102,103,104</sup>

#### 5.8.4 Conización

La conización del cuello uterino desempeña una función muy importante en el tratamiento de las NIC. La conización es un método tanto diagnóstico como terapéutico y tiene la ventaja sobre los otros métodos de resección de ofrecer tejido para valoración ulterior a fin de descartar la presencia de cáncer invasivo.

Consiste en la remoción quirúrgica de un segmento cónico del tejido cervical cuya base incluya la zona de transformación, el tejido adyacente exocervical, y que el ápex se extienda dentro del canal endocervical. El procedimiento requiere anestesia.

La conización está indicada para el diagnóstico de mujeres con NIC II y NIC III, según la prueba de Papanicolaou bajo las siguientes condiciones: <sup>102,103,104</sup>

- ✓ No pueden visualizarse los límites de la lesión durante la colposcopia.
- ✓ No se observan durante la colposcopia la unión escamo – columnar.
- ✓ Los datos histológicos del legrado endocervical son positivos para la neoplasia cervical intraepitelial II o la del tipo III.
- ✓ No hay correlación entre los resultados de la citología, biopsia y colposcopia.
- ✓ Se sospecha la microinvasión con base en los resultados de biopsia colposcopia o citología.
- ✓ El colposcopista es incapaz de descartar la presencia de cáncer invasivo.

#### 5.9 CLASIFICACIÓN CANCER DE CERVIX UTERINO

La clasificación del cáncer cérvico-uterino puede ser:

- Histológica.
- Basada en la historia clínica y el examen físico.

Aunque los métodos disponibles para la estadificación clínica del cáncer de cuello uterino han mejorado desde la década de 1960, en el 15 al 25 % de los casos existen inexactitudes en la definición de la extensión. A pesar de esto, la elección de un método específico y el plan del tratamiento está aún basado en el estadio de la enfermedad, determinado principalmente a partir de los hallazgos pelvianos palpables en el examen inicial. Pueden esperarse muy pocos errores en la determinación del estadio realizado por un examinador pélvico experimentado.

El empleo de nuevas técnicas de imágenes radiológicas por barrido, tales como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), pueden ser útil para evaluar la extensión de la enfermedad central (cuello, cuerpo, vagina y parametrio) y el compromiso de los ganglios linfáticos, pero estas técnicas también presentan errores. En general la gradación histológica tiene influencia significativa en todos los estadíos.

Las neoplasias bien diferenciadas o queratinizantes progresan más lentamente que las pobremente diferenciadas o de células pequeñas, estas últimas tienen una mejor respuesta al tratamiento de radiaciones.<sup>98,99,102</sup>

## **5.9.1 Clasificación histológica del cáncer cérvico-uterino**

### **5.9.1.1 Epiteliales**

#### 1. Carcinoma de células escamosas

- ✓ Carcinoma microinvasor.
- ✓ Carcinoma invasor
- ✓ Carcinoma verrucoso
- ✓ Carcinoma condilomatoso
- ✓ Carcinoma papilar de células escamosas (transicional)
- ✓ Carcinoma similar a linfopitelioma

#### 2. Adenocarcinoma

- ✓ Adenocarcinoma mucinoso
  - Tipo endocervical
  - Tipo intestinal
  - Tipo anillo de sello
- ✓ Adenocarcinoma endometriode
  - Con metaplasia escamosa
- ✓ Adenocarcinoma de células claras
- ✓ Adenocarcinoma con desviación mínima
  - Tipo endocervical
  - Tipo endometriode
- ✓ Adenocarcinoma villoglandular bien diferenciado

- ✓ Adenocarcinoma seroso
- ✓ Adenocarcinoma mesonéfrico

### 3. Otros tumores epiteliales

- ✓ Carcinoma adenoescamoso
- ✓ Carcinoma de células vidriosas
- ✓ Carcinoma mucoepidermoide
- ✓ Carcinoma adenoide quístico
- ✓ Carcinoma adenoide basal
- ✓ Tumor carcinoide típico
- ✓ Tumor carcinoide atípico
- ✓ Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- ✓ Carcinoma de células pequeñas
- ✓ Carcinoma indiferenciado

#### **5.9.1.2 Tumores mesenquimáticos:**

- ✓ Leiomiosarcoma
- ✓ Sarcoma estromal endocervical
- ✓ Rabdomiosarcoma embrionario
- ✓ Schwannomas malignos
- ✓ Osteosarcoma

#### **5.9.1.3 Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales**

- ✓ Ademosarcomas Müllerianos
- ✓ Tumores Müllerianos mixtos malignos

#### **5.9.1.4 Tumores misceláneos**

- ✓ Melanoma primario maligno
- ✓ Coriocarcinoma primario
- ✓ Linfoma y leucemias

#### **5.9.1.5 Tumores secundarios**

- ✓ Por extensión: Endometrio, recto o vejiga
- ✓ metatásicos

### 5.9.2 Estadificación FIGO de carcinoma de cérvix uterino modificación 2000

**Estadio 0:** Carcinoma in situ (carcinoma pre-invasivo).

**Estadio I:** Carcinoma limitado al cuello uterino (la extensión al cuerpo uterino debe ser despreciada).

- **I A:** carcinoma invasivo diagnosticado solo por microscopía; las lesiones son todas macroscópicamente visibles, cuando cursen con invasión superficial son estadio I B.
  - IA1:** Invasión estromal no mayor a 3.0 mm de profundidad y 7.0 mm o menos en expansión horizontal
  - IA2:** Invasión estromal mayor a 3.0 mm y no mayor a 5.0 mm de profundidad con una expansión horizontal de 7.0 mm o menor.
- **I B:** Lesiones clínicamente visibles confinadas al cérvix o lesiones microscópicas mayores al estadio I A2.
  - IB1:** lesión clínicamente visible de 4 cm o menor en amplia dimensión
  - IB2:** lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en gran dimensión.

**Estadio II:** El carcinoma se extiende fuera del cuello, sin llegar a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.

- **II A:** Sin invasión parametrial.
- **II B:** Con invasión parametrial.

**Estadio III:** El tumor se ha extendido a la pared pélvica y/o involucra al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o malfuncionamiento del riñón.

- **IIIA:** Con invasión al tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
- **IIIB:** El Carcinoma se extiende a la pared pélvica y/o causas hidronefrosis o malfuncionamiento del riñón.

**Estadio IV:** El tumor se ha extendido por fuera de la pelvis y/o a órganos vecinos.

- **IVA:** Invasión a mucosa vesical o rectal o extensión más allá de la pelvis verdadera.
- **IVB:** Metástasis a distancia.

## 5.10 TRATAMIENTO

En la planificación del tratamiento del *cáncer cérvico-uterino* deben considerarse tres elementos fundamentales:<sup>99, 105, 111</sup>

- Etapa clínica de la enfermedad a extensión.
- El tamaño del tumor.
- Condiciones generales de la paciente.

En el tratamiento de los *carcinomas microinvasores del cuello* con profundidad de invasión no mayor de 3 mm y sin permeación vascular o linfática se considera el cono con márgenes libres como tratamiento suficiente. La presencia de bordes con lesión comprometida, la profundidad mayor de 3mm y/o la presencia de permeaciones vasculares y linfáticas plantean la alternativa de una cirugía más extensa que incluya necesariamente una linfadenectomía pelviana.<sup>102, 103, 104, 113</sup>

### Tipos de Histerectomía:

- ✓ **Clase I:** Histerectomía total simple o extrafacial la cual consiste en seccionar el ligamento pubo-cervical.
- ✓ **Clase II:** Histerectomía radical modificada. Extirpación de la mitad medial de los ligamentos cardinales y útero-sacro y extirpación del tercio superior de vagina.
- ✓ **Clase III:** Histerectomía radical: Extirpación de los ligamentos cardinales y úterosacro y tercio superior de la vagina.
- ✓ **Clase IV:** Histerectomía radical extendida: Extirpación de todo el tejido peri uretral, arteria vesical superior y tres cuartos de la vagina.
- ✓ **Clase V:** Extirpación de porciones distal de uréter y de la vejiga.

### Tratamiento según el estadio

- **Para estadios I, IA y IA1:** Se indican conización en pacientes jóvenes; histerectomía ampliada en pacientes de difícil seguimiento o pacientes peri o

post-menopáusicas; Braquiterapia para pacientes con contraindicaciones para cirugía.

- **Para estadio IA2:** Se indica conización en pacientes jóvenes; histerectomía radical modificada en resto de pacientes; Braquiterapia en pacientes con contraindicación para cirugía.
- **Para estadio IB1:** Lesión menor de 4cm. Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica, biopsia para-aórtica; radioterapia pélvica y Braquiterapia si hay alto riesgo de recaída.
- **Estadio IB2 o mayor de 4 cm:** Radioterapia externa en pelvis total y Braquiterapia.
- **Estadio IIA con mínima invasión de vagina:** Histerectomía radical mas linfadenectomía pélvica, biopsia para-aórtica y ooforopexia en pacientes no menopáusicas; Braquiterapia de baja dosis; radioterapia externa.
- **Estadio IIB y III:** Braquiterapia de baja dosis.
- **Estadio IV y IVA:** Radioterapia externa; en caso seleccionado de recurrencia central según criterio definido de exenteración anterior o posterior ya sea invasión a vejiga o recto.
- **Estadio IV B:** Conducta en cada caso particular, según decisión de junta multidisciplinaria.<sup>106,107,111,113</sup>

## 5.11 PRONÓSTICO

La diseminación del *cáncer cervical*, se ha estudiado en forma más intensiva que la de cualquiera de los otros *cánceres ginecológicos*. Se ha demostrado que diferentes factores se relacionan con el pronóstico y algunos son importantes en la planificación del tratamiento. Aunque el uso de estos factores pronósticos para estadificar grupos de *cáncer de cérvix* aún no se valora de modo adecuado, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos son dos factores pronósticos dominantes, aunque existen otros factores como profundidad de la invasión, extensión a parametrios y presencia o ausencia de émbolos tumorales linfáticos (2,8).

El estadio clínico es el factor pronóstico más importante existiendo otros factores pronóstico como son:<sup>99,108,113</sup>

- ✓ Volumen del tumor.
- ✓ Configuración macroscópica del tumor (exofítico, endofítico, forma de barril).
- ✓ Extensión a la cavidad endometrial, vaginal o parametrio.
- ✓ Grado histológico del tumor.
- ✓ Profundidad de la invasión tumoral.
- ✓ Invasión vascular.
- ✓ Metástasis a los ganglios linfáticos regionales (pelvianos) y distantes (para-aórticos).
- ✓ Metástasis a distancia.
- ✓ Presencia o ausencia de émbolos tumorales linfáticos.
- ✓ Presencia o ausencia de infiltrado linfoplasmocitario y de células gigantes de cuerpo extraño.

La profundidad de penetración de las células malignas más allá de la membrana basal es una guía clínica confiable de la extensión del *cáncer primario* dentro *del cuello* y de la probabilidad de *cáncer secundario a metastásico*. Las metástasis a ganglios linfáticos regionales ocurren con frecuencia crecientes en la etapa I a IV. La extensión paracervical se presenta en todas las direcciones desde el cuello, con frecuencia se obstruyen los uréteres a los lados del cuello, originan hidrouréter e hidronefrosis y el consiguiente deterioro de la función renal. Casi dos tercios de las pacientes con *carcinoma del cuello* no tratado mueren por uremia cuando la obstrucción ureteral es bilateral.

El dolor en la espalda y la distribución del plexo lumbosacro suele indicar invasión neurológica. El edema notable de las piernas puede indicar estasis vascular y linfática por el tumor. Las fístulas vaginales hacia el recto y vías urinarias son complicaciones graves tardías. El 10 a 20% de las pacientes con carcinoma invasor extenso mueren por la hemorragia.<sup>99,108,111</sup>

El índice de sobrevivientes a cinco años en el *carcinoma de cuello uterino* es de 68% en mujeres blancas y de 55% en mujeres negras en Estados Unidos. Los índices de supervivencia son inversamente proporcionales con la etapa de *cáncer*.<sup>109,110</sup>

- ✓ Etapa 0: 99 a 100%
- ✓ Etapa I: 76%
- ✓ Etapa II: 55%
- ✓ Etapa III: 31%
- ✓ Etapa IV: 7%

## 6. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	SUBVARIABLE	DEFINICION	INDICADOR /CATEGORIA	NIVEL DE MEDICION	INDICE
Características socio - demográficas	Variable cuantitativa, medida en término numérico y cualitativa que registra el sitio de procedencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Procedencia</li> <li>• Nivel socioeconómico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad</li> <li>• Lugar de residencia actual</li> <li>• Estrato del sitio de residencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de años cumplidos</li> <li>• Urbano rural</li> <li>• Alto medio bajo</li> </ul>	Razón	Frecuencia Porcentaje
Antecedentes familiares	Familiares en primer grado de consanguinidad con antecedente o que padecen cáncer de cérvix			SI NO	Nominal	Frecuencia Porcentaje

Antecedentes ginecoobstétricos	Variable cuantitativa que registra los eventos relacionados con el embarazo y el hábito sexual	• Menarquia	Edad en la que tuvo la primera menstruación	10 – 12 13 – 15	Razón	Frecuencia Porcentaje
		• Edad de inicio de relaciones sexuales	Edad a la que tuvo la primera relación sexual	10 – 14 15 – 19 20 – 24	Razón	Frecuencia Porcentaje
		• Número de compañeros sexuales	Cantidad de personas con quien ha tenido relaciones sexuales	1 2 3 4 o más	Razón	Frecuencia Porcentaje
		• Número de gestaciones	Número de veces que se ha embarazado	0 – 20	Razón	Frecuencia Porcentaje
		• Paridad	Número de	0		Frecuencia

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aborto</li> </ul>	embarazos que llegaron a parto	1 – 2 3 – 5 6 o más	Razón	Porcentaje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ETS</li> </ul>	Número de embarazos perdidos antes de la semana 20 de gestación	0 – 1 2 – 3 4 – 5	Razón	Frecuencia Porcentaje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planificación familiar</li> </ul>	Enf de transmisión sexual padecidas	Presente Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• VIH</li> </ul>	Métodos de planificar utilizados	Ninguno DIU Hormonal De barrera Quirúrgico	Nominal	Frecuencia Porcentaje
			Presencia de infección por el VIH	SI NO	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Antecedentes tóxicos	Variable cualitativa que establece la presencia de	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cigarrillo</li> </ul>	Agente tóxico relacionado con la aparición de cáncer de	SI NO	Nominal	Frecuencia Porcentaje

	agentes tóxicos		cérvix			
Citología cervico-uterina	Variable cualitativa de screening para diagnóstico de cáncer cervical	• Infección	Reporte de presencia de microorganismos patógenos en la CCU	Presente Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
		• Cambios reactivos	Cambios celulares secundarios a inflamación, atrofia, DIU, radioterapia.	Presente Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
		• ASCUS	Células escamosas atípicas de significado incierto	Presente Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
		• LG – SIL	Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, displasia leve, NIC I o cambios celulares por	Presente Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HG – SIL</li> <li>• Carcinoma escamo celular</li> <li>• AGUS</li> </ul>	<p>HPV</p> <p>Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, displasia moderada, NIC II, displasia severa NIC III, carcinoma in situ</p> <p>Hallazgos citológicos colclusivos de carcinoma infiltrante</p> <p>Células glandulares atípicas de significado incierto</p>	<p>Presente</p> <p>Ausente</p> <p>Presente</p> <p>Ausente</p> <p>Presente</p> <p>Ausente</p>	<p>Nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p>	<p>Frecuencia Porcentaje</p> <p>Frecuencia Porcentaje</p> <p>Frecuencia Porcentaje</p>
Histología	Método diagnóstico			Normal Cervicitis		Frecuencia

	definitivo obtenido a partir de la preparación de la biopsia por técnicas de tinción de rutina			HPV NIC Ca in situ CA invasor Muestras inapropiadas	Nominal	Porcentaje
--	---	--	--	--	---------	------------

## **7. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio observacional ya que no se modifican las variables, además es de tipo descriptivo de casos, porque se van a observar y analizar los datos recolectados de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de cérvix del Hospital Universitario de Neiva, para ello se realizará la recolección de datos de acuerdo las variables a estudiar previamente definidas en la sección de operacionalización de las variables. El estudio será retrospectivo ya que se parte de una situación actual y se reconstruye en el pasado el desenvolvimiento de los casos, en donde la fuente de los casos serán las historias clínicas del registro del HUHMP de enero a diciembre de 2006 de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix.

Este tipo de estudio le permitirá a la comunidad médica conocer algunos de los factores de riesgo de la patología, la asociación directa entre estos junto con los hallazgos citológicos e histopatológicos con el diagnóstico definitivo de cáncer de cérvix en nuestro hospital, contribuyendo así con la información epidemiológica existente sobre esta patología..

### **7.2 ÁREA DE ESTUDIO**

El lugar del estudio será el HUHMP de Neiva, una institución de tercer nivel de complejidad con gran importancia para la región Sur Colombiana, dado el alto flujo de pacientes que le son remitidos desde el Huila, Caquetá, Putumayo. Dicho centro asistencial cuenta con una tecnología avanzada para el adecuado abordaje de pacientes con enfermedades en estado crítico y crónicas, que requieren soporte y manejo especializado con el fin de obtener los mejores resultados.

### **7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población son todas las historias clínicas de las pacientes registradas en la base de datos del Hospital Universitario de Neiva con diagnóstico de cáncer de cérvix que consultaron el servicio de consulta externa de esta institución por ser

centro principal de referencia del sur colombiano, durante el periodo de enero de a diciembre de 2006. Las cuales corresponden a un número total de 175 historias clínicas.

La muestra extraída de esta población será probabilística, calculada en el programa Epi Info 3.3.2 utilizando el módulo Stac Calc, con un tamaño poblacional de 175, una prevalencia esperada del 50%, con un nivel de confianza del 95% (5% de error alfa).

Una vez realizado el cálculo se obtuvo una salida de 106 historias clínicas las cuales se seleccionaron de manera aleatoria simple de las 175 historias de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del periodo establecido, a las cuales se les realizó el estudio y análisis correspondiente.

#### **7.4 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN**

Para controlar las variables de confusión, se definieron previamente las variables y se operacionalizaron, con el fin de evitar repeticiones o mala interpretación de una u otra variable.

La información se capturará por el propio investigador, mediante un formulario previamente elaborado y revisado, con los parámetros necesarios para obtener una información adecuada y precisa.

#### **7.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La técnica que se emplea en la recolección de los datos consistirá en una revisión documental de las historias clínicas que reposan en los archivos del sótano del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, de las pacientes que consultan el servicio de ginecoobstetricia en el periodo de enero a diciembre de 2006 y que les fue diagnosticado cáncer de cérvix.

Los datos obtenidos de la historia clínica se registran en un formulario previamente diseñado, elaborado y probado por los investigadores y expertos del tema.

El instrumento para la recolección de la información consistió en un formato previamente diseñado, teniendo en cuenta el propósito del estudio y en donde se incluyen variables de interés con el propósito de obtener unos resultados reales. Dicho formato consta de:

- Nombre del proyecto de investigación..
- Características sociodemográficas
- Variables específicas definidas en la operacionalización de las variables. Ver anexo tal.

## **7.6 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para la realización del presente proyecto se realizó la solicitud de la autorización para la obtención de los números de Historias clínicas de las pacientes involucradas en el estudio al Jefe de Desarrollo Institucional Dr Hector Hernan Sánchez. Una vez obtenido dicho documento me dirigí a la oficina de Sistemas del Hospital Universitario de Neiva, donde facilitaron los números de Historia clínica correspondientes y necesarios para el estudio. Luego se procedió a la entrega de las listas de números de historias clínicas al jefe del archivo del sótano del HUN, con quien se acordó las fechas y horas de la entrega para revisión de dichas historias.

Se realizó una prueba piloto se tomaron quince historias clínicas, incluidas en nuestro estudio y se introdujeron los datos en el formulario con el fin de observar la posibilidad de hallar todas las variables requeridas para el estudio.

Posteriormente se procesó la información y se pudo observar que era necesario agregar algunos factores de riesgo no tenidos en cuenta como la infección por VIH. También se introdujo en la variable de resultados citológicos la opción de si la paciente reclamo dicho resultado o no, con el fin de obtener mayor información en el posterior análisis. Las demás variables incluidas en el estudio se pudieron encontrar y analizar sin dificultades en cada una de las historias clínicas del estudio.

Como investigador, me comprometí a efectuar la revisión de las historias clínicas con el debido respeto, ética y siguiendo las normas establecidas para acceder a la información que dichos documentos contenían.

La recolección de la información esta a cargo del ejecutor de éste estudio, y el procedimiento de búsqueda se realizó en forma diaria de acuerdo a la disponibilidad de este y la frecuencia de proporción de las historias clínicas por parte del archivo del HUN, tratando de que dicha revisión se realizara en horas que no intervinieran con el horario de clases.

## **7.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANALISIS**

Una vez efectuada la recolección de los datos, se procederá a realizar su recopilación y análisis en el programa Epi-info versión 3.3.2 de febrero 9 de 2005, del cual se obtendrán tablas y gráficos (barras y tortas) con la información suministrada y se realizará un cruce de variables de tal manera que permita hallar unos resultados y obtener conclusiones acerca de los mismos.

Este estudio consistirá en un análisis estadístico de forma descriptiva, en el cual se emplearán proporciones, frecuencias, promedios y porcentajes implícitos dentro de las variables, lo que permitirá realizar un análisis más exhaustivo y una buena presentación del trabajo de investigación.

## **7.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Las consideraciones éticas incluidas en este estudio, se basaron principalmente en el principio del respeto, el cual se aplicará en el sentido de emplear los datos estrictamente para la investigación, los datos obtenidos serán anónimos y confidenciales, de manera que no se atenta contra el respeto y la dignidad de los pacientes incluidos en este trabajo de investigación. Igualmente, se salvaguardará la historia clínica, no se fotocopiará ni se destruirá información allí plasmada.

## 8. RESULTADOS

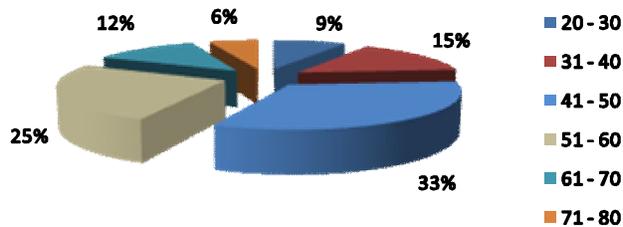
Se presenta el análisis de 106 historias clínicas de mujeres diagnosticadas con cáncer de cérvix en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el año 2006 con el fin de identificar los principales factores sociodemográficos, del comportamiento sexual y reproductivo que afectan dicha población, así como también observar cuales fueron los hallazgos citológicos e histopatológicos más frecuentes, con el fin de ver en nuestro que factores están más relacionados con la aparición de dicha patología y en que estadios se esta detectando.

### 8.1 CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

#### 8.1.1 Distribución por grupos etáreos

El presente estudio nos muestra que el diagnóstico de cáncer de cérvix uterino en el año 2006 fue mas frecuente en el grupo de edad comprendido entre los 41 y 50 años (33%). También podemos observar que este diagnóstico fue menos frecuente en los grupos de 20 a 30 y de 71 a 80 años (ver Figura 4). Lo cual nos indica que en nuestro medio la población más afectada por el cáncer cervical se encuentra entre los 40 y los 60 años con.

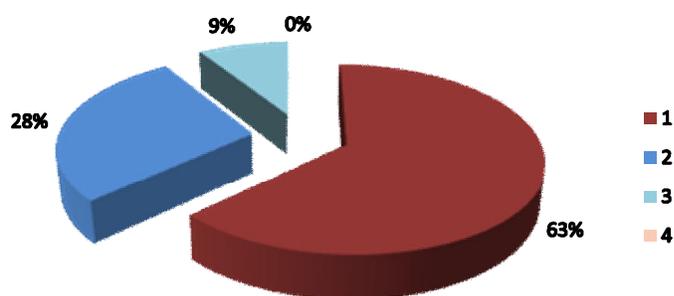
**Figura 4. Distribución por grupos etáreos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



#### 8.1.2 Distribución por estrato socioeconómico

El 63% de las pacientes con Ca de cérvix pertenecen al estrato 1, un 28% al estrato 2 y un 9% al estrato 3, (ver Figura 5), indicando así que esta patología afecta principalmente a las mujeres de estratos socioeconómicos más bajos de nuestra población, tal vez porque en este ambiente tienen una mayor exposición a otros factores de riesgo y un menor nivel cultural y educacional que permita una racionalización en cuanto a prevención y detección oportuna.

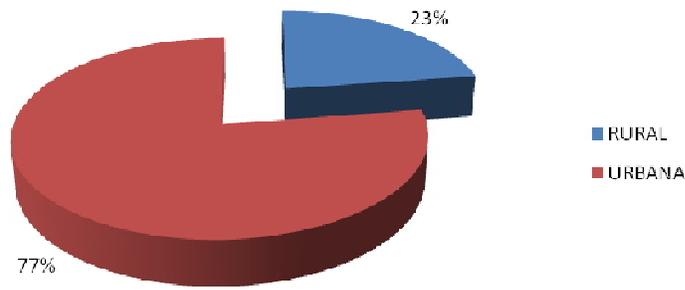
**Figura 5. Distribución por estrato socioeconómico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



### 8.1.3 Distribución según la procedencia

Según procedencia, la mayoría de las pacientes son de la zona urbana con un 77%, mientras el resto de la zona rural. (ver Figura 6). Lo cual indica que esta patología se presenta principalmente en la población femenina que habita en las zonas urbanas, tal vez porque esta posee una mayor facilidad para la demanda y acceso a los servicios de salud.

**Figura 6. Distribución según la procedencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**

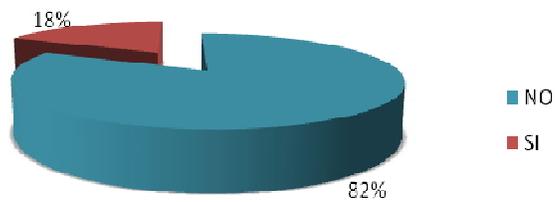


## 8.2 FACTORES DE RIESGO

### 8.2.1 Distribución por antecedentes familiares

El 82% de la población femenina con diagnóstico de cáncer de cérvix no presenta antecedentes familiares relacionados, mientras que un 18% si lo poseían. (ver Figura 7). Esto indica que en nuestro medio el presentar un antecedente familiar de cáncer de cérvix no es un factor de riesgo para el desarrollo dicha enfermedad.

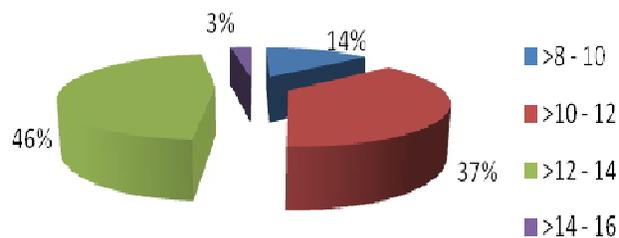
**Figura 7. Distribución por antecedentes familiares de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



### 8.2.2 Distribución según edad de la menarquia

La edad de menarquía de las mujeres con cáncer de cérvix aparece mas frecuente en el grupo etáreo de 12 a 14 años con un 46%, seguida del grupo de 10 a 12 con un 37%, el grupo que menos frecuencia presentó fue el de 14 a 16 años con un 3%, (ver Figura 8). Esto indica que una edad temprana de la menarquía puede ser un factor de riesgo asociado al diagnóstico de cáncer de cérvix ya que el 51% tuvo su primera menstruación antes de los 12 años.

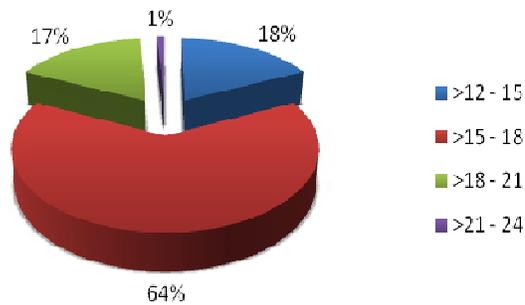
**Figura 8. Distribución según edad de la menarquia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



### 8.2.3 Distribución por edad de inicio de relaciones sexuales

De las pacientes en estudio el grupo de edad de >15 hasta 18 años fue el más frecuente de inicio de las relaciones sexuales, siendo menos frecuente el grupo de >21 a 24 años el de menor frecuencia con (1%), (ver Figura 9). Esto indica que en nuestro medio existe un inicio temprano de las relaciones sexuales lo cual es un factor de riesgo muy importante para cáncer de cérvix, esto ocurre tal vez por deficiencias en la educación, que permite una vida sexual a su debido tiempo y responsablemente.

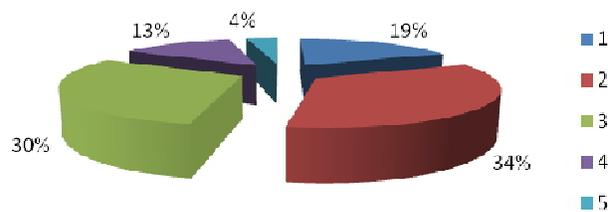
**Figura 9. : Distribución según edad de inicio de relaciones sexuales de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



#### 8.2.4 Distribución por número de compañeros sexuales

El estudio muestra que 2 compañeros sexuales fue la forma más frecuente de relación, (34%), siendo la menos frecuente la de 5 compañeros con un 4%,(ver Figura 10). Esto nos indica que en nuestra región las mujeres con esta patología en su mayoría tienen más de un compañero sexual por lo cual poseen un factor de riesgo para la adquisición de cáncer de cuello uterino.

**Figura 10. Distribución por número de compañeros sexuales de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



### 8.2.5 Distribución por gestaciones

Las mujeres con cáncer de cérvix estudiadas presentan en su mayoría de 3 a 4 gestaciones (38.7%), siendo los grupos menos frecuentes los 11 a 12 y 13 o más gestaciones, tal como se observa en la Tabla 1. Esto nos indica que en nuestra población femenina estudiada en su mayoría presentó un número alto de gestaciones lo cual es un factor de riesgo para cáncer de cérvix, tal vez por carencia en el conocimiento de métodos de anticoncepción.

**Tabla 1: Distribución de acuerdo a las gestaciones de las pacientes con cáncer de cérvix del HUHMP en el año 2006**

<b>Gestaciones</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>0 - 2</b>	14	13,20%	13,20%
<b>3 - 4</b>	41	38,70%	51,90%
<b>5 - 6</b>	34	32,20%	84,10%
<b>7 - 8</b>	10	9,40%	93,50%
<b>9 - 10</b>	5	4,70%	98,20%
<b>11 - 12</b>	1	0,90%	99,10%
<b>&gt; o = 13</b>	1	0,90%	100,00%
<b>Total</b>	106	100,00%	100,00%

### 8.2.6 Distribución por partos

En el presente estudio se identificó que la mayor parte de las mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP presentaron de 3 a 4 partos con un 50%, siendo el grupo menos frecuente el de 0 partos con un 0,9% como se observa en la tabla 2. Lo cual indica que la población afectada con dicha patología en nuestro medio, posee un número alto de partos, factor que provee un gran riesgo para adquirir esta patología.

**Tabla 2. Distribución de acuerdo a los partos de las pacientes con cáncer de cérvix del HUHMP en el año 2006**

<b>Partos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>0</b>	1	0,9%	0,9%
<b>1 - 2</b>	18	17,0%	17,9%
<b>3 - 4</b>	53	50,0%	67,9%
<b>5 - 6</b>	21	19,8%	87,7%
<b>7 - 8</b>	8	7,5%	95,3%
<b>9 - 10</b>	5	4,7%	100,0%
<b>Total</b>	106	100,0%	100,0%

### **8.2.7 Distribución por abortos**

La presente investigación nos muestra que 61 de las 106 mujeres del estudio, las cuales corresponden al 57,5% no tuvieron abortos durante sus gestaciones, tan solo 4 personas (3.7%) presentaron 3 o más abortos, como vemos en la tabla 3, lo cual indica que la mayor parte de la población en estudio no presentó abortos, por lo que este factor en nuestro medio no podría ser considerado un factor de riesgo para la adquisición de cáncer de cérvix.

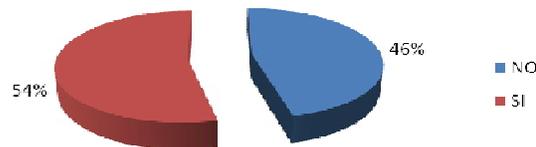
**Tabla 3. Distribución de acuerdo a los abortos de las pacientes con cáncer de cérvix del HUHMP en el año 2006**

<b>Nº abortos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>0</b>	61	57,5%	57,5%
<b>1</b>	31	29,2%	86,8%
<b>2</b>	10	9,4%	96,2%
<b>3</b>	3	2,8%	99,1%
<b>4</b>	1	0,9%	100,0%
<b>Total</b>	106	100,0%	100,0%

### 8.2.8 Distribución por antecedente de ETS

El presente estudio muestra que el 54% de las mujeres investigadas presentaron el antecedente de alguna enfermedad de transmisión sexual en su vida, como se observa en la figura 11. Por esto podemos decir que en nuestro medio existe un amplio número que posee este factor de riesgo, muy importante en la adquisición de cáncer de cérvix.

**Figura 11: Distribución por antecedente de enfermedad de transmisión sexual de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



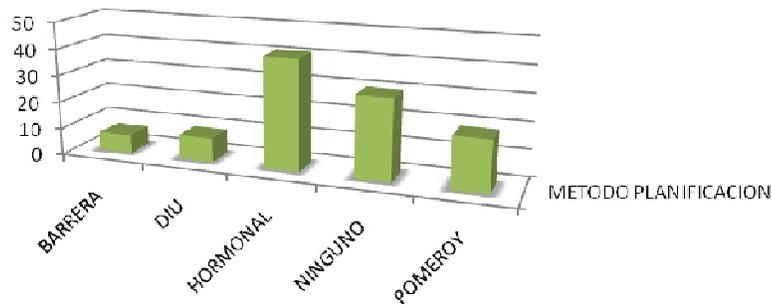
### 8.2.9 Distribución según método de planificación familiar

La presente investigación nos muestra que de los métodos de planificación utilizados por las mujeres del estudio, el hormonal fue el más utilizado con 41 usuarias (39%), seguido en frecuencia por las 30 mujeres que no utilizaron ningún método (28%), siendo el menos frecuente el método de barrera con un 7%, como se ve en la figura 12. Lo cual indica que en nuestro medio gran parte de las mujeres con esta patología utilizan el método hormonal, el cual constituye un factor ampliamente asociado a la aparición de cáncer de cérvix.

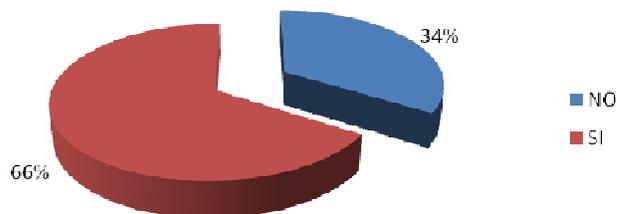
### 8.2.10 Distribución por antecedente de consumo de cigarrillo

El 66% de las mujeres del estudio tenían antecedentes de consumo de cigarrillo, mientras, el 34% restante no estuvo en contacto con esta sustancia, como vemos en la figura 13. Lo cual indica que en nuestra región el consumo de cigarrillo, factor de riesgo importante para la adquisición de cáncer de cérvix, está presente en la mayoría de las mujeres con esta patología.

**Figura 12: Distribución según método de planificación familiar utilizado por las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



**Figura 13: Distribución por consumo de cigarrillo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**

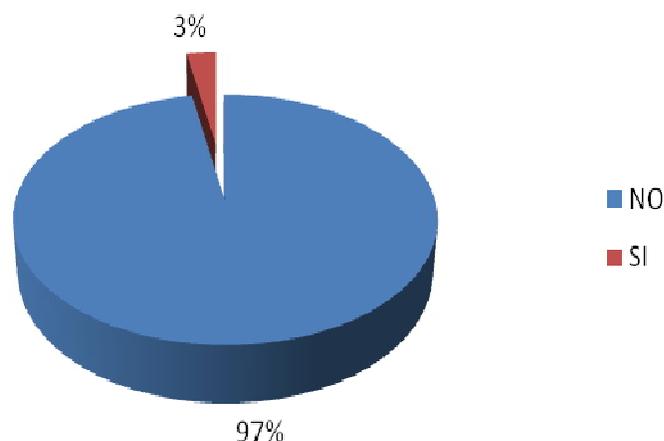


### 8.2.11 Distribución por antecedente de VIH

El presente estudio mostró que el 97% de las pacientes con cáncer de cérvix del estudio no presentó antecedentes de VIH o SIDA, como se observa en la figura

14. Lo cual indica que en nuestro medio el VIH no es un factor de riesgo presente en las mujeres con esta patología.

**Figura 14: Distribución según presencia de infección por VIH de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



### **8.3 DISTRIBUCIÓN SEGÚN RESULTADO DE CITOLOGIA**

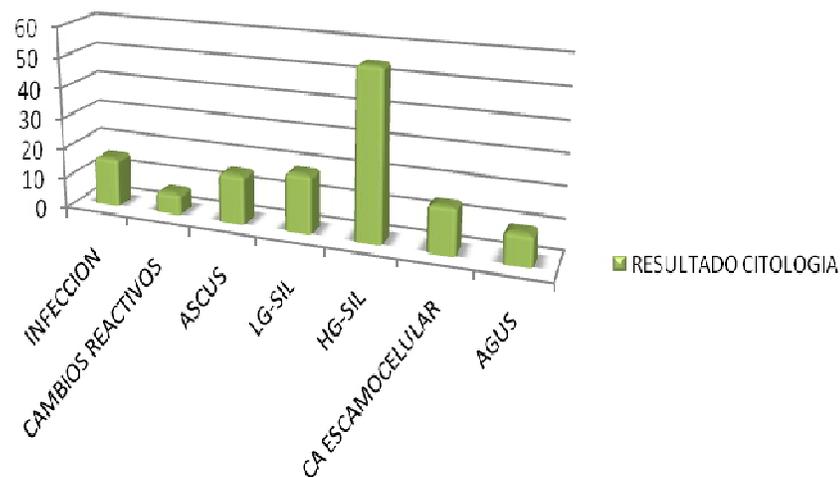
Según el resultado obtenido en la citología de las pacientes con cáncer de cérvix, el más frecuente fue la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HG-SIL) con un 53%, seguido en frecuencia por LG-SIL y ASCUS con un 15 y 12% respectivamente, siendo los cambios reactivos el resultado menos frecuente con un 4%, como lo muestra la figura 15. Esto nos indica que el cáncer de cérvix en nuestro medio se está detectando en estadios avanzados tal vez por fallas en el sistema de tamizaje de detección temprana de lesiones precancerosas.

### **8.4 DISTRIBUCIÓN SEGÚN RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS**

Según el resultado histopatológico de las pacientes con cáncer de cérvix del estudio, el más frecuente fue el carcinoma invasor con un 40%, seguido de cerca

por la neoplasia intraepitelial (NIC) y el HPV con un 37y 34% respectivamente, siendo los menos frecuentes las muestras inapropiadas y la cervicitis respectivamente, como lo muestra la figura 16. Lo cual nos indica que las lesiones detectadas por medios histopatológicos están siendo detectadas en su gran mayoría en estados avanzados, coincidiendo esto con los hallazgos citológicos anteriormente analizados.

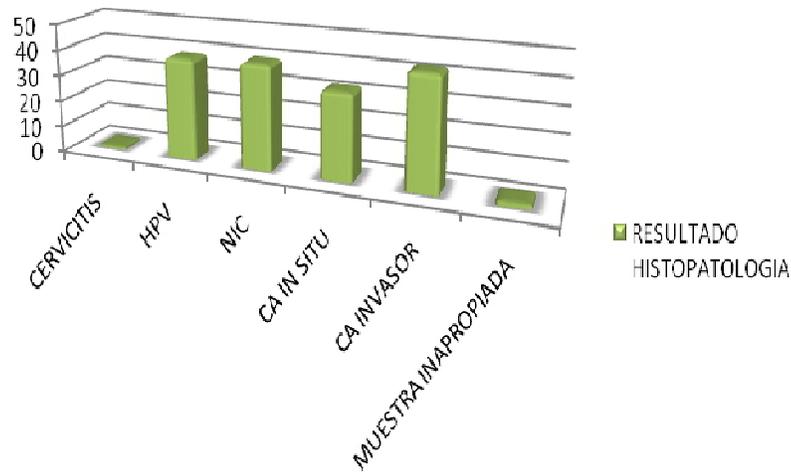
**Figura 15: Distribución según resultados citológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



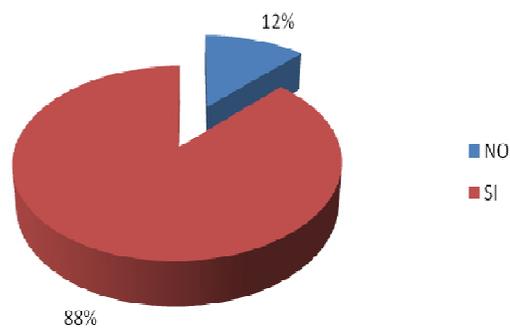
### 8.5 DISTRIBUCION SEGÚN RECLAMACION DEL RESULTADO

El presente estudio nos muestra que el 88% de las mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix reclamaron su resultado de citología cérvico vaginal como lo vemos en la figura 17. Esto nos indica que la población femenina en su mayoría se preocupa por la obtención de los resultados de sus exámenes lo cual es beneficioso el proceso de detección temprana de lesiones precancerosas, que permitan un diagnostico precoz y tratamiento oportuno de estas lesiones.

**Figura 16: Distribución según resultados histopatológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



**Figura 17: Distribución reclamación de resultado citológico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix del HUHMP de Neiva en el año 2006**



## 9. DISCUSIÓN

En el total de mujeres estudiadas se observó que el cáncer de cuello uterino predominó en el grupo de edad comprendido entre 41 a 50 años, con un 33%, seguido por el grupo de 51 a 60 años con un 25%. Cabe señalar que este diagnóstico fue menos frecuente en los grupos comprendidos entre los 20 a 30 y 71 a 80 años con el 9 y 6% respectivamente.

**Comentario [FS1]:** OJO No repetir de nuevo los resultados, si los va discutir los enuncia brevemente y los compara con el marco teórico o con la bibliografía

situación que es muy similar a la referida por otros autores donde aparece de igual forma que la edad promedio de aparición de esta *neoplasia* se sitúa en el grupo de 44 a 52 años para carcinoma de cuello uterino, en nuestro estudio esta patología corresponde con la edad de aparición descrita a nivel mundial<sup>2, 8, 20</sup>. Pero, llama la atención el hecho de encontrar pacientes afectadas con *cáncer de cérvix* en edades tan tempranas como en el grupo de 20 a 30 años (con un 9%). Este fenómeno podría atribuirse al inicio del primer contacto sexual a edades tempranas, como las observadas en nuestro estudio, que reporta los mayores porcentajes en menores de 18 años de edad (82%) y los menores porcentajes en el grupo de 21 a 24 años (1%).

En el ámbito mundial se reporta que las mujeres con bajo nivel socioeconómico y educacional presentan porcentajes altos de desarrollar carcinoma cérvico uterino<sup>8,20</sup>. En este estudio observamos que existe una mayor frecuencia de aparición de cáncer de cérvix en las pacientes pertenecientes al estrato uno con un 63% y un 28% se encuentran en el estrato 2, lo cual es coincidente con la literatura mundial y demuestra que esta patología en nuestra región también afecta a la población mas pobre o con escasos recursos económicos. Además se observó una mayor afectación de la población urbana con 77%, mientras la rural solo presento un 33%. Esto puede ser debido a la mayor facilidad de acceso y demanda de los servicios de salud que posee la población del área urbana en comparación con la población de la zona rural.

A nivel mundial se ha establecido que la aparición del cáncer de cérvix no se ha relacionado con factores de riesgo de tipo familiar o genético<sup>6, 12, 13</sup>. En este estudio se pudo observar que el 82% de las pacientes no tenía antecedentes familiares relacionados con cáncer cervical, lo cual es concordante con los datos obtenidos en la literatura internacional.

Refiriéndonos al número de compañeros sexuales, en este estudio se observó que el mayor porcentaje se encontró en las pacientes con dos o más compañeros

sexuales con un 81%. mundialmente, donde se recalca la importancia del factor de promiscuidad tanto de la paciente como de su compañero sexual, así como el inicio de las relaciones sexuales a una edad muy temprana, para la aparición de cáncer cérvico uterino<sup>14</sup>.

Con relación a el número de gestaciones y la paridad observamos una mayor frecuencia de cáncer cérvico uterino en mujeres con alto número de gestaciones y multiparidad<sup>8,11</sup>, así encontramos en el estudio los mayores porcentajes en los grupos con 3 a 4 o 5 a 6 gestaciones con 39 y 32% respectivamente, siendo también más frecuente en las mujeres con más de 3 partos o también denominadas gran múltiparas.

En cuanto al uso de planificación de tipo hormonal se observó que la misma fue utilizada en el 40% de las pacientes con cáncer de cérvix, representando poco más de un tercio de la población estudiada. Cabe señalar que gran parte de la población estudiada no hizo uso de ningún método de anticoncepción, 29%, por lo que este factor se presentó aunado a carcinoma cérvico uterino en un bajo porcentaje de la población estudiada. A nivel mundial se reporta que el uso de anticonceptivos orales de tipo hormonal se asocia con altos porcentajes de desarrollar cáncer de cérvix, en comparación con pacientes que utilizan otros métodos de anticoncepción, influyendo el tiempo de exposición a los mismo y la multiparidad<sup>2,8,20</sup>

Otro factor de riesgo estudiado fue el consumo de cigarrillo, que según la literatura mundial se relaciona más con la presencia de carcinoma escamoso, aumentando el riesgo de aparición en 2 a 4 veces más en pacientes fumadoras que en las no fumadoras, influyendo además el tiempo de exposición y el número de paquetes año<sup>33,41</sup>. En este estudio se presentó este factor unido a cáncer de cérvix en un 66%, pudiendo deberse a la alta práctica de este hábito en nuestra población de estudio, lo cual coincide con los hallazgos mundiales.

Según la literatura mundial se observa una fuerte asociación entre la infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) y la aparición de cáncer cervical<sup>14,29,60</sup>, pero según los hallazgos obtenidos en nuestro estudio solo el 3% de la población estudiada presentó este factor asociado al cáncer de cérvix, lo cual no coincide con los resultados a nivel mundial, tal vez por dificultades en el tamizaje y sistemas de detección del VIH que pueden afectar a nuestra sociedad.

Con respecto a los hallazgos de la citología cérvico uterina, en el estudio se observó que la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HG-SIL) predominó con un 53%, seguido de las lesiones LG – SIL con un 15% de los casos, lo cual no coincide con la literatura mundial que reporta que los hallazgos citológicos más frecuentes corresponden a las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LG-SIL)<sup>11,14,103</sup>, lo cual puede ser debido a que los principales estudios a nivel mundial se realizan en países desarrollados donde el tamizaje de detección temprana de cáncer es más organizado que en los países subdesarrollados como el nuestro, lo cual permite detecciones precoces más efectivas que en nuestro medio.

Refiriéndonos al tipo histopatológico de cáncer cérvico uterino encontrado en este estudio, hubo predominio del carcinoma invasor con 40% de los casos; la Neoplasia intraepitelial cervical se presentó en el 37% de los casos, el HPV y el carcinoma in situ presentaron del 34 y 30% de los casos respectivamente, coincidiendo con la literatura que reporta una mayor frecuencia del carcinoma invasor<sup>11,54,103</sup>. Esto nos muestra que un buen porcentaje de la población estudiada se detectó oportunamente el cáncer cérvico uterino.

## 10. CONCLUSIONES

- El cáncer cérvico uterino fue más frecuente en el grupo de edad comprendido entre los 41 y 50 años, así como también tiene mayor ocurrencia en las mujeres de estrato socioeconómico bajo, pertenecientes en su gran mayoría a la zona urbana.
- Los factores de riesgo que se observaron con mayor frecuencia, relacionados con el cáncer de cérvix fueron: menarquia y edad de inicio de relaciones sexuales temprana, más de dos compañeros sexuales, alto número gestacional y de paridad, antecedente de enfermedad de transmisión sexual, planificación hormonal y el consumo de cigarrillo. Los que encontramos menos frecuentes fueron los antecedentes familiares y la infección por VIH.
- Los hallazgos citológicos más frecuentes fueron la lesión intraepitelial escamosa (HG-SIL) y la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LG-SIL) y los de menor frecuencia fueron los cambios reactivos
- Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron el carcinoma invasor y la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y el de menor frecuencia es la cervicitis.
- Por medio de este se puede observar que hay correlación entre los hallazgos citológicos y los histopatológicos ya que se encontró que la mayoría de los casos fueron detectados en estadios avanzados.

## 11. RECOMENDACIONES

- Promover la salud en nuestra población femenina señalando la importancia y eficacia de la citología cérvico uterina en la detección precoz de lesiones precancerosas de cáncer de cérvix, por medio de charlas educativas llevadas a cabo en las diferentes unidades de salud, así como educación en salud a la comunidad.
- Realizar campañas de promoción y prevención que permitan la detección precoz de factores de riesgo para cáncer de cérvix, para ejercer un control sobre los mismos y sobre la incidencia aumentada de esta patología.
- Se recomienda realizar más estudios sobre el tema que permitan aumentar la información epidemiológica útil en el desarrollo de nuevas medidas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA REFERENCIADA

1. Waxman AG. Guidelines for cervical cancer screening: history and scientific rationale. *Clinical Obstetric Gynecology*. 2005; 48: 77-97.
2. World Health Organization. Cervical cancer control in developing countries: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization WHO Bulletin* 1996; 74(4):345-51.
3. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in the carcinoma of the uterus. *Am J Obstetric Gynecology* 1941;42:193-206.
4. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141(7): 680-9.
5. Mannino JR. Natural History of false-negative papanicolaou smears: a prospective study using screening colposcopy in addition to cytology. *J Am Osteopath Assoc* 1998;98(10):542-6.
6. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994;271(23): 1866-9.
7. Ponten J, Adami HO, Bergstrom R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, *et al*. *Strategies for global control of cervical cancer*. *Int J Cancer* 1995; 60(1):1-26.
8. Green J, Berrington de Gonzalez A. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years: the UK National Case – Control Study of Cervical Cancer. *British Journal of Cancer* (2003) 89, 2078–2086.
9. Mitchell H, Medley G. Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology: perspective in the 1980s. *British Medical Journal*.1990;300:1621-1626.
10. Oliveira Stival C, Lazzarotto M. Evaluación comparativa de citopatología positiva, colposcopia e histopatología: destacando la citopatología como método de rastreo de cáncer de cuello uterino. *RBAC*.2005;37: 215-218
11. Valer V, Jara D, Asmat G. Correlación clínico patológica del cáncer cervical y precursores en una población de Lima periférica. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima*. 2005; 66: 100-106.
12. García E, Díaz JP, Melo M. Validación de la citología Cérvico uterina Convencional con prueba de referencia Histopatológica en la identificación de Cáncer escamocelular invasor. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*.2006; 71: 184-188.
13. García Ayala E, Díaz Pérez J. Factores asociados a la identificación del cáncer de cuello uterino en la citología, colposcopia y biopsia en la liga santandereana de lucha contra el cáncer de 2002 a 2003. *Revista Española de Patología*. 2007; Vol 40, 1: 33-39
14. Chavarro JL, Rodríguez L, Trujillo R. Correlación entre los hallazgos colposcópicos e histológicos en pacientes con diagnóstico de cáncer de

- cérvix en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2000. [Trabajo de grado, Médico y Cirujano]. Universidad Surcolombiana, Facultad de salud, Medicina.
15. Dávila CE. Características epidemiológicas del cáncer de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre enero y diciembre de 2003. [Trabajo de grado, Médico y Cirujano]. Universidad Surcolombiana, Facultad de salud, Medicina
  16. John A. Rock / John D. Thompson. Te Linde. Ginecología Quirúrgica. 8va. Edición. Editorial Médica Panamericana. 1,998. Págs.: 1,409-1,437.
  17. The Queen's University of Belfast. Cancer Registry. N. Ireland. Department of Epidemiology. June 1,999.
  18. H.M. Shingleton. / W.C. Fowler Jr. / J.A. Jordan / W.D. Lawrence. Oncología Ginecológica: Diagnóstico y Tratamiento. 1ra. Edición en Español. 1,998. Mc. Graw-Hill Interamericana. Editores, S.A. de C. V. Págs.: 1-7.
  19. Alan H. De Cherney, MD. / Arti L. Pernoll., MD. Diagnóstico y tratamiento Gineco-Obstétrico. 7ma. Edición. Editorial Manual El Moderno, S. A. de C. V. 1,997. Págs.: 1,169-1,188.
  20. Davesa SS. Descriptive epidemiology of cáncer of the uterine cérvix. *Obst Gynecol* 63:605 – 612,1984
  21. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted wuith bening penetrating epithelium. *JAMA* 99:1670-1674,1986
  22. Schiffman M. Castle PE. Human papillomavirus. *Epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med* 127:930-934, 2003
  23. Schauestein W. Histologische Untersuchungen uber atypisches Plattenepithel an der Portio und an der Cervix uteri. *Arch Gynäkol* 85:576 – 616, 1908
  24. Koss LG. Pathogenesisi of carcinoma of the uterine cérvix. In: Dallenbach – Hell-weg. *Cervical cancer. Current Topics in Pathology*, vol 70 pp 112–142. 1981
  25. Franco EL, Franco ED, Ferenczy A: Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164(7).
  26. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E: Effect of screening on incidence of and mortality from cervical cancer in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904.
  27. MacGregor JE, Campbello MK, Mann EM, Swanson KY: Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308: 1407-11. 322 REV CHIL OBSTET GINECOL 2002; 67(4)
  28. Gorey KM, Holowaty EJ, Fehringer G y cols: An international comparison of cancer survival: Toronto, Ontario and Detroit, Michigan, metropolitan areas. *Am J Public Health* 1997; 87: 1156-63.

29. Gariglio P, López-Bayghen E, Alvarez-Salas L. Virus y cáncer humano: Genética molecular del cáncer cervicouterino. *Rev Inst Nal Cancerol (Méx)* 1999;45(3):170-76.
30. Gaitán GV. Epidemiología del cáncer cervicouterino. *Cir y Ciruj* 1993;60:108-112.
31. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F et al. Factores de riesgo del carcinoma invasor del cuello uterino en América Latina. *Bol Sanit Panam* 1990; 109: 6-23.
32. Martínez GR y col. Resultados preliminares de la campaña del IMSS para el descubrimiento del cáncer cervicouterino. *Bol Méd IMSS* 1964;6:3-11.
33. Escandón RC, Benítez MMG, Navarrete EJ, y cols. Epidemiología del cáncer cervicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Sal Pub Méx* 1992;34:607-614.
34. Lazcano PEC y cols. Factores de riesgo reproductivo y cáncer cervicouterino en la ciudad de Méx. *Sal Púb Méx* 1993;35:65-78.
35. Proyecto latinoamericano en Cáncer (LACRIP): Epidemiología del cáncer en América latina, Sao Paulo, mayo, 1986.
36. Parkin DM, Lara E, Muir CS: Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988;184-197
37. Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748-84.
38. Hellberg D y cols: Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 148-51.
39. Ostör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
40. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T: Natural History of Displasia of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 252-8.
41. Instituto Nacional de Cancerología. Epidemiología cáncer en Colombia durante el año 1999 - 2000. Bogotá; 2000. Doc web: <http://www.incancerologia.gov.co/>.
42. Muñoz N. Human Papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology* 2000;19:1-5.
43. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8
44. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogénesis. *Cáncer (Phila)* 1995. 76:1888-1901
45. Parazzini F, la Vecchia C, Negri E, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer (Phila)*. 1992; 69:2276-2282
46. SchiffmanM, Herrero R, Hildeschein A, et al. HPV DNA testing in cervical cancer escreening: results from a high – risk provence in Costa rica. *JAMA*. 2000. 283:87-93
47. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988.10.122-163

48. Delgadillo BP. Cáncer cérvico uterino en el departamento de León. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. 2003
49. Zunzunegui M. X. / King M. C., et al. Amj. Epidemiology. Págs.: 123-302. 1,986.
50. Mel son, James H. Jr. Md, Ca. A. Cancer Journal for Clinic. 1,993. 56(4). Págs.: 92-96.
51. Disaia, P. Creasman. W, Oncología Ginecológica Clínica. Mosby / Doyma Libros. 1,994. Págs.: 1 – 36.
52. Alan H. De Cherney, MD. / Arti L. Pernoll., MD. Diagnóstico y tratamiento Gineco-Obstétrico. 7ma. Edición. Editorial Manual El Moderno, S. A. de C. V.
53. Disaia, P. Creasman. W, Oncología Ginecológica Clínica. Mosby / Doyma Libros. 1,998. Págs.: 1 – 32, 51- 100.
54. Giuseppe de Palo, Masson S. P. A. Milano. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. 1,993.
55. H.M. Shingleton. / W.C. Fowler Jr. / J.A. Jordan / W.D. Lawrence. Oncología Ginecológica: Diagnóstico y Tratamiento. 1ra. Edición en Español. 1,998. Mc. Graw-Hill Interamericana. Editores, S.A. de C. V. Págs.: 1-7. 1,997. Págs.: 1,169-1,188.
56. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM. 1999: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. Pathol J, 189: 12-19
57. Ullmann EV, 1923: On the aetiology of the laryngeal papilloma. Acta Otolaryngol, 5:317-334.
58. Waelsch L, 1917: Übertragungsversuche mit spitzem Kondylom. Arch, Dermatol. Syph, 124:625-646
59. Rous P, Beard JW, 1935: Progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas. J. Exp. Med. 62: 523-545
60. Zur Hausen H, 1982: Human genital cancer; synergism between two virus infections and/or synergism between a virus infection and initiating events? Lancet II, 1370–1372
61. Zur Hausen H, 1996: Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. Biochim. Biophys. Acta, 1288: 55–78
62. Burk RD, Ho GY, Beardsley L: Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. J. Infect. Dis. 1996; 174(4):679 – 89
63. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, 2000: Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 182: 257-264
64. Negrini BP, Schiffman MH, Kurgan RJ. 1990: Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. Cancer Res. 50 (15): 4670–5
65. Magnusson PKE, Lichtenstein P, Gyllenstein UB, 2000: Heritability of cervical tumors. Int. J. Cancer, 88: 698-701

66. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, 1999: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect Dis.* 180 (5) 1415–23
67. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, 1999: Natural dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 252-258
68. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, 1994. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J. Infect. Dis.* 169 (2): 235 – 40
69. Bachtiry B, Obermair A, Dreier B. 2002: Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer.* Nov 20.102(3):237-43
70. HPV handbook 1: Human papillomavirus and cervical cancer. Walter Prendiville and Philip Davies. Taylor & Francis Group
71. Hengstermann A, Linares LK, Ciechanover A, 2001: Complete switch from Mdm2 to human papillomavirus E6-mediated degradation of p53 in cervical cancer cells. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 98: 1218–23
72. Mantovani F, Banks L, 2001: The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene.* 20:7874–87
73. Krajewski S, Krajewska M, Reed JC, 1996: Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of Bcl expression, a proapoptotic member of the Bcl 2 protein family. *Cancer Res.* 56, 2849 – 2855
74. Munger K, Basile JR, Duensing S, 2001: Actividades biológicas y blancos moleculares de la oncoproteína E7 del virus del papiloma humano. *Oncogen.* 20: 7888–98
75. Burkhardt A, Willingham M, Gay C, 1989: The E5 oncoprotein of bovine papillomavirus is oriented asymmetrically in Golgi and plasma membranes. *Virology* 170, 334–339
76. Hwang ES, Nottoli T, DiMaio D, 1995: The HPV 16 E5 protein; expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. *Virology* 211, 227–233
77. Martin P, Vass WC, Schiller JT, 1989: The bovine papillomavirus E5 transforming protein can stimulate the transforming activity of EGF and CSF-1 receptors. *Cell* 59, 21–32
78. Benyue Z, Ping L, Exing W, 2003: The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferon- $\gamma$ . *Virology* 310, 100 – 108
79. Fouts ET, Yu X, Egelman EH, 1999: Biochemical and electron microscopic image analysis of the hexameric E1 helicase. *J. Biol. Chem.* 274, 4447-4458
80. Gillitzer E, Chen G, Stendlund A, 2000: Separate domains in E1 and E2 proteins serve architectural and productive roles for cooperative DNA binding. *EMBO J* 19, 3069–3079
81. McBride A, Myers G: The E2 proteins. Human papillomavirus 1997. Los Alamos National Laboratory, p. III-54 - III-72

82. Peng YC, Breiding DE, Sverdrup F, 2000: AMF- 1/Gps2 binds p300 and enhances its interaction with papillomavirus E2 proteins. *Viol J.* 74: 5872–9
83. Desaintes C, Demeret C, Goyat S, 1997: Expression of the papillomavirus E2 protein in HeLa cells leads to apoptosis. *EMBO J.* 16(3):504-14
84. Doorbar JA, Parton K, Hartley L, Banks T, 1990. Detection of novel splicing patterns in a HPV16-containing keratinocyte cell line. *Virology* 178:254–262•
85. Deborah E, Jackson J, Doorbar J, 2002: Identification of a G2 Arrest Domain in the E1<sup>^</sup>E4 Protein of Human Papillomavirus Type 16. *Journal of virology.* 76(19): 9806–9818
86. Sorathia, Davy C, Doorbar J: Regulation of E2- mediated transcription by 16 E4. Study ongoing
87. Stubenrauch F, Laimins LA, 1999: Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Semin Cancer Biol.* 9: 379–86
88. Day PM, Roden RBS, Lowy DR, 1998: The papillomavirus minor capsid protein, L2, induces localization of the major capsid protein, L1, and the viral transcription/replication E2, to PML oncogenic domains. *J. Virol.* 72: 142–50
89. Evander M, Frazer IH, Payne E, 1997: Identification of the alpha-6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J. Virol,* 71, 2449-2456
90. Li M, Beard P, Estes PA, 1998: Intercapsomeric disulphide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J. Virol,* 72: 2160-7
91. Frattini MG, Lim HB, Laimins LA, 1996: In vitro synthesis of oncogenic HPVs requires episomal genomes for differentiation-dependent late gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 3062–7
92. Sherman L, Jackman A, Itzhaki H, 1997: Inhibition of serum - and calcium – induced differentiation of human keratinocytes by HPV 16 E6 oncoprotein: role of P53 inactivation. *Virology.* 237: 296–306
93. Doorbar J, Ely S, Sterling J, 1991: Specific interaction between HPV 16 E1 - E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature.* 352: 824–7
94. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, 2003: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 348 (6): 518–27
95. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, 1991: Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology.* 185 (1): 251–7
96. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, 2002: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 347 (21): 1645–51
97. <http://www.ops-oms.org/Spanish/DD/PIN/ps050819.htm>
98. Alan H. De Cherney, MD. / Arti L. Pernoll., MD. *Diagnóstico y tratamiento Gineco-Obstétrico.* 7ma. Edición. Editorial Manual El Moderno, S. A. de C. V. 1,997. Págs.: 1,169-1,188.
99. Mel son, James H. Jr. Md, Ca. *A. Cancer Journal for Clinic.* 1,993. 56(4). Págs.: 92- 96.

100. Jonathan, S., Berek K. And Meville F. Hasher: Practical Gynecologic Oncology. Williams & Wilkins. 1,989. Págs.: 249-250.
101. González Merlo J. / Iglesia Guiu J. / I Burzaco: Avances en Obstetricia y Ginecología. N° 8. Salvat Editores S.A. 1,984. Págs.: 25-39.
102. González, Cynthia. Cáncer Cérvico-uterino en el Departamento de León. 1,998. Monografía. UNAN. – León, 1,998.
103. Giuseppe de Palo, Masson S. P. A. Milano. Colposcopia y patología del tracto genital femenino
104. Nelson, James. / A. Verette, Henry. / Richard, Ralph. Detection. Diagnostic. Evaluation and Treatment of Dysplasia and Early Carcinoma of the Cervix. Cancer Journal for Clinicians. May/June 1,975. Vol. 25 N°3 genital inferior. 1,993.
105. Zunzunegui M. X. / King M. C., et al. Amj. Epidemiology. Págs.: 123-302. 1,986.
106. Van Nagel, J. R. / Donaldson, E. / Gay, E. Valoración y Tratamiento en mujeres con Cáncer del Cuello Invasivo. Clínicas Ginecológicas e Norteamérica.
107. Llusia Botella. Tratado de Ginecología. Editorial Española. 1,990. 3: 629-684.
108. Disaia, P. Creasman. W, Oncología Ginecológica Clínica. Mosby / Doyma Libros. 1,994. Págs.: 1 – 36.
109. Vincent T. / De Vita, Jr. / Samuel Hellmann. / Steven A. Rosenberg. Cáncer: Principios y Práctica de Oncología. 5ta. Edición 1997. Págs.: 1,433-1,456.
110. Jones, Howard's W. Tratado Ginecología de Novak, 11va. ED. Interamericana, S. A. de C. V. 1991. Págs.: 571-599.
111. H.M. Shingleton. / W.C. Fowler Jr. / J.A. Jordan / W.D. Lawrence. Oncología Ginecológica: Diagnóstico y Tratamiento. 1ra. Edición en Español. 1,998. Mc. Graw-Hill Interamericana. Editores, S.A. de C. V. Págs.: 1-7.
112. Clínicas de Ginecología y Obstetricia de Norteamérica. Temas Actuales: Cáncer de Cuello Uterino, Diagnóstico y Tratamiento. Vol. I. Interamericana. 1,985. Págs.: 219-223.
113. Protocolo de Manejo de Carcinoma de Cuello Uterino. Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Boletín N° 6 GLAC. Noviembre, 1,995. Págs: 153-157.
114. Jones BA, Novis DA. Cervical Biopsy – cytology correlation. A College of American Phathologists Q- Probes study of 22,439 correlations in 348 laboratories. Arch Pathol Lab Med 120:523-531,1996

## **BIBLIOGRAFIA GENERAL**

1. KOSS LG. MELAMED MR. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Fifth Edition. 2006
2. KURMAN JR. BLAUSTEIN'S Pathology of the Female Genital Tract. Ed. Springer. Fifth Edition. 2002

# ANEXOS

## ANEXO A: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

### 1. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

EDAD \_\_\_\_\_ ESTRATO \_\_\_\_\_ PROCEDENCIA: URBANA \_\_\_\_\_  
RURAL \_\_\_\_\_

### 2. FACTORES DE RIESGO

- ANTECEDENTES FAMILIARES: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- MENARQUIA \_\_\_\_\_
- EIRS \_\_\_\_\_
- # CS \_\_\_\_\_
- GESTACIONES \_\_\_\_\_
- PARTOS \_\_\_\_\_
- ABORTOS \_\_\_\_\_
- ETS: \_\_\_\_\_
- PLANIFICACION: NINGUNO \_\_\_\_\_ DIU \_\_\_\_\_ HORMONAL \_\_\_\_\_  
DE BARRERA \_\_\_\_\_ POMEROY \_\_\_\_\_
- CIGARRILLO: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- VIH: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

### 3. CITOLOGIA CERVICO UTERINA

- FECHA ULT. CIT. \_\_\_\_\_
- Infección \_\_\_\_\_
- Cambios reactivos \_\_\_\_\_
- ASCUS \_\_\_\_\_
- LG – SIL \_\_\_\_\_
- HG – SIL \_\_\_\_\_
- Carcinoma escamo  
celular \_\_\_\_\_
- AGUS \_\_\_\_\_

- Reclamo resultado :  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

### 4. HISTOPATOLOGIA

- Normal \_\_\_\_\_
- Cervicitis \_\_\_\_\_
- HPV \_\_\_\_\_
- NIC \_\_\_\_\_
- Ca in situ \_\_\_\_\_
- Ca invasor \_\_\_\_\_
- Muestras  
inapropiadas \_\_\_\_\_

## ANEXO B: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Del 1 de Enero de 2006 al 16 de Noviembre de 2007

TIEMPO	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV
<b>ACTIVIDADES</b>											
<b>Anteproyecto</b>			X	X	X						
<b>Revisión bibliográfica</b>					X	X	X				
<b>Formulación marco teórico</b>							X	X	X	X	
<b>Diseño de formulario</b>									X	X	
<b>Prueba piloto</b>										X	
<b>Recolección de datos</b>									X	X	X
<b>Tabulación</b>										X	X
<b>Análisis</b>											X
<b>Conclusiones</b>											X
<b>Elaboración informa final</b>											X

### ANEXO C: PRESUPUESTO

#### Presupuesto Global de la Propuesta por Fuentes de Financiación (en Miles de \$)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	\$ 600.000
EQUIPOS	0
SOFTWARE	0
MATERIALES	\$300.000
SALIDAS DE CAMPO	0
MATERIAL BIBLIOGRAFICO	\$150.000
PUBLICACIONES Y PATENTES	0
SERVICIOS TÉCNICOS	0
VIAJES	0
CONSTRUCCIONES	0
MANTENIMIENTO	0
ADMINISTRACIÓN	0
<b>TOTAL</b>	<b>\$1.050.000</b>

#### Descripción De Los Gastos De Personal (En Miles De \$)

INVESTIGADOR/ EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
1	Estudiante universitario último año de Medicina	Diseño y Ejecución	10 horas semanales	\$ 600.000
<b>TOTAL</b>	0	0	0	<b>\$ 600.000</b>

**Descripción De Los Equipos Que Se Planea Adquirir  
(En Miles De \$)**

<b>EQUIPO</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>RECURSOS</b>
<b>TOTAL</b>	0	0

**Descripción Y Cuantificación De Los Equipos De Uso Propios (En Miles De \$)**

<b>EQUIPO</b>	<b>VALOR</b>
<b>TOTAL</b>	0

**Descripción de software que se planea adquirir (en Miles de \$)**

<b>EQUIPO</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>RECURSOS</b>
<b>TOTAL</b>	0	0

**Descripción y justificación de los viajes (en Miles de \$)**

<b>LUGAR / NO DE VIAJES</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>PASAJES (\$)</b>	<b>ESTADIA (\$)</b>	<b>TOTAL DIAS</b>	<b>RECURSOS</b>
<b>TOTAL</b>	0	0	0	0	0

**Valoración Salidas de Campo (en Miles de \$)**

<b>ITEM</b>	<b>COSTO UNITARIO</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>TOTAL</b>	0	0	0

**Materiales, Suministros (en Miles de \$)**

<b>Materiales</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>VALOR</b>
Fotocopias	Formularios	\$ 100.000
Papelería	Impresión de documentos bibliográficos, tinta, papel, lapiceros	\$ 150.000
<b>TOTAL</b>		<b>\$ 250.000</b>

**Bibliografía (en Miles de \$)**

<b>ITEM</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>VALOR</b>
Textos	Revisión bibliográfica del tema	\$ 100.000
Revistas	Extrapolación de resultados con otros estudios ya realizados	\$ 50.000
<b>TOTAL</b>		<b>\$ 200.000</b>

**Servicios Técnicos (en Miles de \$)**

<b>EQUIPO</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>VALOR</b>
<b>TOTAL</b>	0	0