

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN- Managua



HOSPITAL ALEMAN NICARAGUENSE

**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

**”FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LESION INTRAEPITELIAL DE ALTO
GRADO DE CERVIX EN MUJERES ATENDIDAS EN LA CLINICA DE
DETECCIÓN DE LESIONES TEMPRANAS DEL HOSPITAL ALEMAN
NICARAGUENSE EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2018-
DICIEMBRE 2020”**

Autora:

Dra. Marcia Esther Fuentes Rivera

Tutora:

Dra. Thelma Gonzales

Gineco-Obstetra

Asesor Metodológico:

Dr. Herbert Alberto César Romero

Pg: Técnicas y métodos de investigación científica

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme la oportunidad de dar fin a una etapa más, por bendecirme día a día, por su grato e inmenso amor, por brindarme fortaleza y sabiduría, por guiarme, por abrirme las puertas de la educación y el progreso, por ser el arquitecto de nuestros conocimientos y esperanzas en la búsqueda de un mejor futuro.

A mi familia por apoyarme en todo momento en la obtención de metas y sueños, por ser pilares de fortaleza, por adquirir los valores que hoy definen mi vida, por motivarme a seguir siempre adelante venciendo los obstáculos que se presentan, por su comprensión en momentos difíciles, lo cual conlleva a dar punto final a esta obra.

A mis maestros por brindarnos sus conocimientos y experiencias a lo largo de estos 4 años.

A las autoridades del Hospital Alemán Nicaragüense por haberme abierto las puertas de la institución y facilitar el aprendizaje.

RESUMEN

El Cáncer cervicouterino es el segundo cáncer más frecuente en la mujer y el de mayor mortalidad, en el 2018 más de 72,000 mujeres fueron diagnosticadas y casi 34,000 fallecieron por esta enfermedad en la región de las Américas. Las tasas de mortalidad son tres veces más altas en América Latina y el Caribe que en Norteamérica.(OPS, 2018).

La Organización Mundial de la Salud define neoplasia intraepitelial de cérvix como una lesión premaligna que puede existir en cualquiera de los tres estadios siguientes: NIC1, NIC2 o NIC3. Las lesiones intraepiteliales pueden ser de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG), la denominación se da por el menor o mayor riesgo de evolución hacia carcinoma in situ e invasor.

El objetivo del presente estudio fue analizar los factores de riesgo asociados a lesión intraepitelial de alto grado de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense en el período comprendido entre enero 2018- diciembre 2020

Se realizó un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo relacionado a las lesiones intraepiteliales de alto grado NIC 2, NIC III y CaCu in situ, atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense, la muestra fueron 150 pacientes, de las cuales 50 corresponden a los casos(pacientes con lesión intraepitelial de alto grado) y 100 controles(pacientes con resultado de citología cervical normal), se utilizó el programa SPSS para realizar pruebas estadísticas; encontrándolos siguientes resultados:

Las lesiones intraepiteliales de alto grado se presentan más frecuente en mujeres mayores de 30 años, amas de casa, provenientes de zona urbana, de religión católica, que se encuentran en unión estable, con bajo nivel educativo.

Los factores Ginecoobstétricos que se asocian a LIEAG son: el Inicio de vida sexual antes de los 19 años , tener más de 2 parejas sexuales, más de 5 embarazos y presentar infecciones de transmisión sexual incrementando el riesgo 21.6 , 53, 12.3 y 4.8 veces respectivamente.

En relación a los hábitos tóxicos, las pacientes fumadoras tienen 5.4 veces más riesgo de tener una Lesión intraepitelial de alto grado.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Justificación.....	4
Planteamiento del Problema.....	5
Objetivos	7
Marco Teórico.....	8
Diseño metodológico.....	24
Resultados.....	29
Discusión	31
Conclusiones.....	34
Recomendaciones	35
Bibliografía	36
Anexos.....	39

INTRODUCCIÓN

El Cáncer cervicouterino es el segundo cáncer más frecuente en la mujer y el de mayor mortalidad, en el 2018 más de 72,000 mujeres fueron diagnosticadas y casi 34,000 fallecieron por esta enfermedad en la región de las Américas. Las tasas de mortalidad son tres veces más altas en América Latina y el Caribe que en Norteamérica.(OPS, 2018)

Las lesiones premalignas de cérvix asociadas a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), constituyen una gama de alteraciones a nivel del epitelio escamoso del cuello uterino que se caracterizan por tener una evolución generalmente lenta, la cual comienza como una lesión premaligna de bajo grado y si esta es persistente con los años progresa a lesión de alto grado y cáncer de cervix.

Analizando la historia natural del cáncer de cérvix, se puede deducir que son muchos los factores que influyen en el progreso de las lesiones premalignas figurando como las de mayor asociación el inicio precoz de las relaciones sexuales, múltiples parejas, infecciones de transmisión sexual, primer parto en la adolescencia, multiparidad y tabaquismo. (González J. V., 2016)

Es un desafío para los profesionales de la salud el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino, por tratarse de una enfermedad asintomática y sin manifestaciones al examen ginecológico en estadios iniciales, pero con alto porcentaje de cura cuando el diagnóstico se realiza en esos momentos. Ante esta problemática la Medicina trabaja en poner en práctica métodos de diagnóstico de la enfermedad en el estadio pre-invasivo.

El concepto de enfermedad pre invasiva de cuello uterino se definió en 1947, año en el que se reconoció que podían identificarse los cambios epiteliales, que tenían el aspecto de cáncer invasivo pero que se confinaban al epitelio. Se han utilizado diferentes métodos de clasificación de la lesiones pre-invasiva, actualmente se utiliza el Sistema Bethesda, que clasifica por separado las anomalías de las células escamosas y de las células glandulares. (Chritiane H, 2014)

Se realizó un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo relacionado a las lesiones intraepiteliales de alto grado NIC 2, NIC III y CaCu in situ, atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense, encontrando asociación estadísticamente significativa entre las características sexuales y reproductivas, así como el bajo nivel escolar

ANTECEDENTES

En Málaga, España se realizó un estudio poblacional de corte transversal, de tipo observacional y descriptivo. En el estudio se incluyeron 480 mujeres con historia de conización y se dividieron en grupo con persistencia del tumor y otro grupo sin persistencia del tumor. Los cofactores que se asociaron a la persistencia de la lesión fueron el inicio temprano de las relaciones sexuales y el número de parejas sexuales, los hallazgos en la colposcopia, la afectación de los bordes quirúrgicos de la conización, el cirujano y la ampliación del tratamiento quirúrgico fueron factores relevantes. (Pérez, S 2017)

En México se realizó un estudio de casos y controles, con una muestra de 126 mujeres positivas a VPH, entre 25 a 59 años (42 casos y 84 controles), los casos fueron mujeres con diagnóstico de lesión intraepitelial de cérvix de alto y cáncer en reportes de citología y biopsia por colposcopia y los controles mujeres con lesiones grado bajo con la finalidad de evaluar cuales eran los factores de riesgo ya descritos en la literatura científica que favorecían el desarrollo a lesiones de alto grado y la evolución a cáncer invasor encontrando como factores de riesgo: el inicio de vida sexual activa (IVSA), antes o igual a los 18 años (OR: 2.5, IC: 1.1-5.7), tener más de un compañero sexual (OR: 2.5, IC:95% 1.9-9.3). Otros factores de riesgo fue el antecedente de uso de anticonceptivos (OR: 5.0, IC: 95%: 1.1-23.1), la no realización anual del test de Papanicolaou (OR: 2.5, IC: 1.1-5.5). (Galvan, 2013),

En una clínica de Cartagena, Colombia (Clínica de Maternidad Rafael Calvo), se realizó un estudio de casos y controles durante el período 2008 al 2012, para determinar los factores de riesgo asociados al cáncer de cérvix se observó que la mayoría de mujeres con cáncer de cérvix (63%), eran solteras o separadas, el 85% de ellas no tenían profesión y se dedicaban a las actividades del hogar, entre los principales factores de riesgo predominaron el primer embarazo antes de los 20 años (OR: 2.72, $p < 0.05$, IC: 1.07-6.8), las infecciones de transmisión sexual (OR > 2.14, $p: 0.06$, IC: 0.94-4.89), consumo de tabaco (OR: 1.78, $p: 0.05$, IC: 0.98-3.22), la nuliparidad fue un factor protector en este estudio. (OR: 0.42: $p: 0.01$, IC: 0.23-0.75). (De Oro, 2012)

Un estudio realizado en Costa Rica encontró un aumento de riesgo tres veces más para mujeres que han utilizado más de cinco años anticonceptivos orales. Recientemente la IARC presentó los resultados de un estudio multicéntrico que incluyó 1768 casos y 262 controles positivos a VPH, concluyendo que el uso de ACO es un cofactor que incrementa cuatro veces el riesgo de cáncer de cérvix (IC 95% 2,24-9,36) con su uso por más de diez años. (IARC, 2007) (Clarke, 2013)

En un estudio publicado por Lancet en el 2007 encontraron un incremento en el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres que usaron anticonceptivos orales con una duración de más de 5 años en relación a las mujeres que no utilizaron, 1,90(95% IC). El riesgo declino después de cesar su uso retornando al riesgo de las que nunca usaron. (Lancet, 2007)

A nivel nacional

En el Hospital Oscar Danilo Rosales en León, Nicaragua, se realizó un estudio de investigación de tipo descriptivo, de corte transversal con el objetivo de determinar la adherencia al programa de seguimiento de mujeres mayores de 20 años, atendidas en la clínica de detección temprana de lesiones premalignas y cáncer de cérvix. Se les realizó una encuesta a 105 mujeres y se aplicó un análisis bivariado. Entre los resultados el porcentaje de adherencia al programa fue de 55%, la mayoría mayores de 35 años, solteras, de área urbana, estudios primarios y bajo nivel económico. Los principales motivos que se encontraron en la pobre adherencia fueron el atraso en la entrega de los resultados, largo tiempo de espera, desintegración familiar, poca accesibilidad a la unidad de salud, falta de permiso en lugares de trabajo. El abandono de las mujeres se asoció a la no adherencia del programa y a factores como situaciones personales como el abandono de su pareja, la desintegración familiar, la entrega tardía de los resultados y el largo tiempo de espera. (Picado Ixayana , 2017)

En el Hospital Alemán Nicaragüense, Nicaragua, se realizó un estudio de casos y controles, encontrando que mujeres mayores de 30 años, casadas, con historia de inicio precoz de la actividad sexual, más de 2 parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, edad del primer parto en la adolescencia, multíparas, con esterilización quirúrgica y tamizaje inadecuado fueron las conductas sexuales y reproductivas que se asociaron de forma significativa al desarrollo de lesiones premalignas de alto grado y cáncer de cérvix.(Gutierrez, J 2020)

JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervical sigue siendo el segundo cáncer femenino más frecuente del mundo y el que causa mayor mortalidad; siendo la lesión intraepitelial de alto grado un auténtico precursor. Se reconoce que la sola infección por VPH no es una causa suficiente para el desarrollo del cáncer cervicouterino, ya que del 90% a 95% de las mujeres eliminan el virus sin desarrollar cáncer, lo que demuestra que deben existir otros factores para que una mujer con la infección por el virus del papiloma humano progrese hacia una lesión de alto grado o a cáncer de cérvix; por lo que consideramos de gran importancia identificar cual es la población con mayor riesgo para incidir sobre ésta, de ahí la importancia del presente estudio.

Dado el carácter analítico y científico del estudio la información obtenida será de mucha ayuda para fortalecer y mejorar los programas de tamizaje y prevención del cáncer de cérvix ya que se podrá clasificar a las mujeres que tienen mayor riesgo de progresar a cáncer.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión intraepitelial de alto grado se considera un auténtico precursor hacia cáncer invasivo, describiéndose posibles cofactores que participan en su progresión, por lo que cabe la necesidad de identificar la presencia de estos factores en las pacientes con diagnóstico de Lesión Intraepitelial de Alto Grado, planteándose el siguiente problema de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a lesión intraepitelial de alto grado de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital alemán nicaragüense en el período comprendido entre enero 2018-diciembre 2020”

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. Cuáles son las características Sociodemográficas de las pacientes atendidas en la clínica de detección de Lesiones Tempranas en el período de enero 2018 a Diciembre 2020.
2. Cuál son los factores de riesgo Ginecoobstétricos que se asocian a Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado en pacientes atendidas en la clínica de detección de Lesiones Tempranas en el período de enero 2018 a Diciembre 2020.
3. Cuáles son los hábitos tóxicos que se asocian a Lesión intraepitelial de alto grado en pacientes atendidas en la clínica de detección de Lesiones Tempranas en el período de enero 2018 a Diciembre 2020?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar factores de riesgo asociados a lesión intraepitelial de alto grado de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense en el período comprendido entre enero 2018- diciembre 2020”

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características Sociodemográficas de las pacientes atendidas en la clínica de Lesiones Tempranas en el período de enero 2018 a diciembre 2020.
2. Analizar los factores de riesgo ginecoobstétricos que se asocian al desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado.
3. Identificar los hábitos tóxicos asociados al desarrollo de Lesión intraepitelial de alto grado.

MARCO TEÓRICO

La Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS, 2013) define neoplasia intraepitelial de cérvix (NIC) como una lesión premaligna que puede existir en cualquiera de los tres estadios siguientes: NIC1, NIC2 o NIC3. Si no son tratadas, la NIC2 o la NIC3 pueden evolucionar al cáncer de cérvix. El cáncer cérvico-uterino es uno de los pocos cánceres con una fase precursora de larga duración, lo que permite amplias oportunidades para tamizaje con diagnóstico oportuno y tratamiento curativo certero, pero las pacientes deben tener adecuada información sobre la importancia de su realización y se debe aumentar su cobertura. Las lesiones intraepiteliales pueden ser de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG), la denominación se da por el menor o mayor riesgo de evolución hacia carcinoma in situ e invasor.

Como señala la FECASOG (2016), en sus guías de manejo, la NIC1 no es una lesión premaligna pero es el signo histológico de infección por el virus del papiloma humano (VPH). Aunque la tasa de regresión de NIC1 es alta, especialmente en mujeres jóvenes y el riesgo de progresión a NIC 2 es relativamente bajo; las NIC1 requieren seguimiento. También refieren que debido a que el riesgo de progresión de NIC1 y NIC negativa a NIC2 es similar en mujeres con resultado VPH positivo y ASC-US (ASC-US-VPH positivo), y en mujeres con LIEBG; las mujeres con resultado NIC negativo en la biopsia también requieren seguimiento.

Como demuestra la evidencia, un NIC2 puede resultar de la infección con genotipos de VPH carcinogénicos y no carcinogénicos, por lo que representa un grupo de lesiones malignas y premalignas. Aunque la tasa de regresión de NIC2 parece ser > 50%, el riesgo de progresión a NIC3 o cáncer de cuello es relativamente alto. Por lo tanto, la FECASOG (2016) considera a NIC2 el umbral para indicar tratamiento. Sin embargo, dado que la tasa de regresión parece ser mayor en mujeres jóvenes, mujeres con lesiones pequeñas y mujeres VPH negativas; se puede considerar no dar tratamiento inmediato en mujeres < 25 años, mujeres con lesiones pequeñas y VPH negativas, la FECASOG en sus guías de manejo considera necesario darles seguimiento.

De acuerdo con el Sistema de Bethesda las lesiones intraepiteliales de cérvix se clasifican en dos categorías: lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG). Generalmente es necesario que transcurran 10 a 20 años para que una lesión precursora producida por el VPH pueda transformarse en un cáncer invasor. Se ha calculado que el tiempo promedio que le toma a una lesión epitelial de bajo grado de cérvix progresar a LIEAG es de aproximadamente cinco años y de

una lesión de alto grado a cáncer invasor toma un promedio de 10 a 13 años (Epidemiología, 2006), (OMS, 2007, 2014)

LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO

Corresponde a la displasia leve o neoplasia intraepitelial leve, tienen bajo riesgo de progresar a carcinoma. Las células pueden mostrar cambios claros asociados con infección por VPH, el llamado efecto citopático del VPH. Los cambios se producen principalmente en las células superficiales que tengan citoplasma maduro. El elemento patognomónico diagnóstico es el coilocito que afecta células superficiales o intermedias. Estas células tienen núcleos agrandados tres o más veces con respecto a la célula intermedia normal, usualmente hipercromáticos y un halo con borde denso y desigual alrededor del núcleo, otorgándole el clásico aspecto vacío lo que le da el nombre. Cuando además de los coilocitos clásicos se observan células con alteraciones nucleares similares al coilocito pero que carecen de la cavitación perinuclear se denomina NIC1 y VPH. Debe considerarse NIC1 cuando a los hallazgos antes descritos se suma desorganización de la capa basal, con aumento del número de células las que tienen atipia nuclear que consiste en núcleos voluminosos, hipercromáticos, irregulares y distintos entre sí. (De la Torre, 2008)

Un diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado (infección por el VPH/ CIN 1) tiende a interpretarse cada vez con mayor frecuencia como no representativo de precáncer. La persistencia de tipos de VPH oncógenos se vincula claramente al precáncer. Una infección accidental de VPH podría no estar asociada a ninguna anomalía microscópica, y además la mayoría de las anomalías de bajo grado experimentarán una regresión, especialmente en mujeres jóvenes. El potencial de progresión observado para las lesiones de bajo grado es pequeño pero categórico, variando del 12 % al 33 % (Greenberg MD, 1999).

LESION INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO

Corresponde a la neoplasia intraepitelial moderada y severa (NIC2 y NIC3) carcinoma epidermoide in situ, tienen alto riesgo de desarrollar cáncer cervical invasor si no es tratada. Las alteraciones histológicas se expresan en las células intermedias y parabasales. Sus características son: Proliferación de células inmaduras atípicas en el 30 a 100% del espesor del epitelio, atipia moderada a intensa incluida capa basal, actividad mitótica extensa y atípica, puede haber coilocitosis y pleomorfismo nuclear, y aumento de la relación. (De la Torre, 2008)

El cáncer de cuello uterino se inicia como una lesión displásica o intraepitelial cervical, afectando principalmente la unión del epitelio escamoso y columnar correspondiente al epitelio del exocérvix y endocérvix, respectivamente. En un porcentaje de casos esta lesión intraepitelial evoluciona en forma paulatina a carcinoma in situ, con la posibilidad posterior de romper la membrana basal y así invadir el estroma adyacente y convertirse en un carcinoma microinvasor (nivel de invasión menor de 5 mm) con menor probabilidad de comprometer vasos linfáticos. En esta evolución este tipo de tumor puede continuar su infiltración, denominándose carcinoma francamente invasivo. El cáncer de cérvix de células escamosas es el más común (90% a 95%), mientras que el 10% de los casos son adenocarcinomas. (Castañeda, 2002), (Cifuentes L. M., 2014)

EMBRIOGÉNESIS

Unión escamocolumnar original, la unión durante el período fetal del epitelio escamoso estratificado de la vagina y el ectocérvix con el epitelio columnar del canal endocervical se denomina unión escamocolumnar original. El epitelio escamoso original se extiende desde la línea de Hart o la unión vulvovaginal mucocutánea a la unión escamocolumnar original. La posición de la unión escamocolumnar original es variable, situándose en el ectocérvix en el 66 %, dentro del canal endocervical en el 30 % y en las bóvedas vaginales en el 4 % de las recién nacidas. La posición de la unión escamocolumnar original determina la extensión de la metaplasia escamosa cervical. La metaplasia escamosa es un proceso fundamental de la carcinogénesis cervical. La embriogénesis, al establecer la distribución del epitelio escamoso y columnar natural, constituye una importante influencia temprana en la determinación del riesgo futuro de transformación neoplásica. (Coppleson M, 1986)

Nueva unión escamocolumnar, el volumen del cuello uterino altera completamente la vida de una mujer en respuesta a la estimulación hormonal. Una mayor secreción de estrógenos, especialmente en la pubertad y en el primer embarazo, provoca un aumento del volumen cervical y una eversión del epitelio columnar endocervical a una posición ectocervical. Esta eversión del epitelio columnar sobre el ectocérvix se denomina ectropión. Frecuentemente, el ectropión se denomina erróneamente como erosión.

El aumento de estrógenos en la pubertad permite la colonización por *Lactobacillus* de la flora normal de la vagina. Estos microorganismos producen ácido láctico, lo

que reduce el pH vaginal a 4 o menos. En los años posteriores a la pubertad, el epitelio columnar endocervical evertido queda expuesto a la acidez del entorno vaginal. Los daños que produce la acidez vaginal al epitelio columnar evertido provocan la proliferación de células de reserva del estroma subyacentes al epitelio columnar. Esto desemboca en la sustitución del epitelio columnar por un epitelio inmaduro, indiferenciado, estratificado, escamoso y metaplásico. A continuación, la metaplasia escamosa inmadura experimenta un proceso de maduración que produce un epitelio maduro, estratificado, escamoso y metaplásico, difícil de distinguir del epitelio escamoso original.

La unión lineal original entre el epitelio escamoso y el columnar se sustituye por una zona de metaplasia escamosa de distintos grados de maduración. En el margen superior o cefálico de esta zona hay una demarcación bien definida entre el epitelio, que aparece morfológicamente escamoso, y el epitelio vellosos, de aspecto colposcópico columnar. Esta unión colposcópica se denomina nueva unión escamocolumnar.

La zona de transformación se define como el área situada entre la unión escamocolumnar original y la nueva unión escamocolumnar colposcópica. La primera evaluación clínica de la mayoría de las mujeres se realiza en los años posteriores a la pubertad. El epitelio metaplásico escamoso maduro suele haber sustituido al límite distal o caudal del epitelio columnar. A medida que la zona de transformación madura, se hace imposible distinguir la unión escamocolumnar original. Únicamente la presencia de folículos de Naboth y de dehiscencias glandulares deja entrever el origen columnar original de la metaplasia escamosa madura.

La neoplasia cervical se origina casi invariablemente en la zona de transformación. Entender la metaplasia escamosa es la clave para la comprensión de los conceptos de la zona de transformación cervical y su papel en la carcinogénesis cervical. Por razones que apenas se conocen, la infección persistente por el VPH causa cáncer principalmente en la zona de transformación entre los diferentes tipos de epitelios (p. ej., cuello uterino, ano y orofaringe) La infección por el VPH carcinogénica es frecuente igualmente en los epitelios cervical y vaginal. El cáncer cervical es el segundo más frecuente en mujeres, mientras que el cáncer vaginal es raro, lo que demuestra la gran importancia del epitelio metaplásico de la zona de transformación para la carcinogénesis cervical.

La metaplasia escamosa es un proceso permanente, pero no es continuo. Se produce en «borbotones», y su mayor actividad se produce durante la pubertad y el primer embarazo. Durante la fase de maduración, las vellosidades columnares se fusionan, pierden su aspecto característico de epitelio columnar y producen una miríada de formas citológicas, colposcópicas e histológicas. El proceso fluctúa en respuesta a las influencias hormonales pero, finalmente, produce un epitelio glucogenado escamoso maduro. La presencia de un infiltrado inflamatorio subepitelial en las muestras para biopsia de metaplasias escamosas inmaduras podría conducir a un diagnóstico histológico erróneo de cervicitis crónica. La presencia de estas células blancas inflamatorias es una parte normal del proceso metaplásico y no forma parte de una respuesta a un organismo infeccioso. Un diagnóstico histológico de «cervicitis crónica» suele ser engañoso, y no debería aceptarse como una explicación satisfactoria de un frotis de Papanicolau anómalo. (Castle PE, 2006)

Si la nueva unión escamocolumnar se observa en su integridad en ausencia de enfermedad premaligna, la incidencia de la enfermedad escamosa encima de o cefálica a la nueva unión escamocolumnar es virtualmente nula, y el examen colposcópico del cuello uterino se describe como satisfactorio. Si no se ve la nueva unión escamocolumnar en su integridad, el examen colposcópico se describe como insatisfactorio. La zona de transformación define además el límite distal de la neoplasia intraepitelial glandular de alto grado, la lesión precursora del adenocarcinoma invasivo del cuello del útero. (Berek, 2010)

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y NEOPLASIA CERVICAL

Las diferentes secuencias de nucleótidos genómicos de cada tipo específico del VPH son las responsables de los tropismos anatómicos concretos de cada tipo de VPH. Hay más de 30 tipos de VPH genital. Estos infectan sobre todo las membranas mucosas del aparato reproductor, pero también pueden estar presentes en el epitelio queratinizado de la vulva, el perineo, el pene y el área anorrectal. Los tipos genitales del VPH también pueden asociarse ocasionalmente a las lesiones orofaríngea, conjuntival y subungular. Los tipos de VPH genital se dividen en grupos en función de su frecuencia de asociación con tumores malignos y presunto potencial oncógeno. La International Agency for Research on Cancer (IARC) reevaluó la carcinogenicidad del VPH en 2005 y revisó estos agrupamientos, de

modo que la lista de tipos de VPH de alto riesgo incluye 13 tipos, concretamente los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 del VPH (Bernard HU, 2005).

Los tipos de VPH de bajo riesgo, especialmente los tipos 6 y 11 (clado A10), se asocian al condiloma acuminado del aparato reproductor en ambos sexos. Los tipos 6 y 11 del VPH también se detectan solos en lesiones cervicales de bajo grado (condiloma acuminado exofítico, infección por el VPH subclínica, lesiones CIN 1 y algunas lesiones CIN 2). Utilizando las técnicas de detección del VPH más fiables, no se ha encontrado ningún cáncer cervical asociado a tipos de VPH de bajo riesgo, especialmente los tipos 6 y 11. Parece que estos virus no inducen la transformación maligna; son incapaces de integrarse en el genoma humano. Las proteínas E6 y E7 de los tipos de VPH de «bajo riesgo» sólo se unen débilmente a p53 y pRb, por lo que no immortalizan a los queratinocitos in vitro.

El VPH-16 es el tipo detectado universalmente con mayor frecuencia en la neoplasia intraepitelial de alto grado y en los cánceres invasivos. El VPH-16 está asociado al 50 % de los cánceres cervicales de tipo escamoso y a más del 30 % de los adenocarcinomas (14,126–127). Está presente en más del 80 % de las lesiones cervicales, vaginales, vulvares, perianales y peneanas preinvasivas de alto grado. Se detecta en más del 25 % de las lesiones cervicales de bajo grado, en el 40 % de las infecciones vulvares subclínicas por el VPH y en el 10 % de los condilomas acuminados genitales, especialmente en las lesiones recidivantes (Bosch FX, 2007).

El VPH-18 es el segundo tipo de VPH más frecuente (25 %) en el cáncer cervical invasivo, pero es poco frecuente (5 %) en las lesiones cervicales preinvasivas. La asociación del VPH-18 con los adenocarcinomas agresivos, especialmente en mujeres jóvenes, y la escasa representación de este tipo viral en las lesiones preinvasivas han hecho sospechar que el VPH-18 pueda estar asociado a cánceres «de evolución rápida» que escapen a una detección citológica fiable. Aunque sigue siendo un tema discutido, los datos epidemiológicos y moleculares apoyan esta hipótesis. El ADN del VPH-18 se detecta con 2,6 veces mayor frecuencia en los cánceres cervicales invasivos que se producen en el año siguiente a un frotis negativo. El promedio de edad de las pacientes con cánceres que contienen VPH-18 es de 8 a 12 años menor, y las tasas de recurrencia son más altas (45 % frente al 16%) que las de las pacientes con cánceres que contienen VPH-16. La ausencia de lesiones precancerosas escamosas inducidas por el VPH-18 contribuye a la detección fallida de lesiones glandulares y endocervicales en poblaciones a las que

se han realizado pruebas correctas de detección del cáncer , lo que conlleva un incremento esperado de la proporción de adenocarcinomas.

El tiempo modal desde una infección por el VPH hasta CIN 3 es de 7 a 15 años, produciéndose la infección alrededor de los 20 años y el diagnóstico máximo de CIN 3 a los 25-30 años.

FACTORES DE RIESGO

Como factor de riesgo se entiende cualquier situación, condición o exposición que aumente la posibilidad de que una persona desarrolle cáncer. Generalmente los factores de riesgo influyen en el desarrollo del cáncer, la mayoría no provocan cáncer en forma directa. Por esta razón, algunas personas con factores de riesgo previamente identificados no desarrollan cáncer y otras, sin factores de riesgo, pueden desarrollar cáncer; sin embargo, conocer los factores de riesgo permite a las pacientes, en conjunto con el médico y otro personal sanitario, tomar decisiones para actuar sobre estos factores de la manera más adecuada.

Según la investigación actual, los factores de riesgo que más se asocian para el desarrollo de cáncer de cuello uterino son los siguientes:

- ✓ Múltiples parejas sexuales

La infección por el VPH genital y la neoplasia cervical son más frecuentes en aquellas mujeres que han tenido múltiples compañeros sexuales o cuyo compañero ha tenido múltiples compañeras sexuales (Herrero R, 1990).

- ✓ Inicio temprano de actividad sexual

- ✓ Compañero sexual de alto riesgo (antecedentes de múltiples parejas)

- ✓ Antecedentes de infecciones de transmisión sexual

Se ha informado de un aumento de la incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual en asociación con la infección por el VPH genital y la neoplasia cervical (176). La alteración de la integridad epitelial y de la metaplasia reparadora asociada a la cervicitis aguda debida a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple (VHS) o *Trichomonas vaginalis* podría incrementar la susceptibilidad a la infección por el VPH genital.

La infección por Clamidias Trachomatis es la más común de las infecciones de transmisión sexual de origen bacteriano y la prevalencia es más alta entre mujeres con anormalidades citológicas que en mujeres con citología normal. Los mecanismos propuestos para explicar el desarrollo del cáncer de cérvix está relacionados con el hecho de que en la infección se produce óxido nitroso en alta concentraciones durante la respuesta inflamatoria promoviendo la oxidación celular y por tanto daño a nivel del ADN (Liudet y col; 2000). La Gardnerella vaginal ha sido detectada en el 50% de mujeres con cáncer de cérvix (Castañeda, 2002)

✓ Tabaquismo

El consumo de tabaco ha demostrado ser un factor de riesgo para el carcinoma vulvar y cervical. Se ha constatado un incremento del riesgo de desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion) en las mujeres positivas al VPH de alto riesgo que fuman o que son fumadoras pasivas. La detección de índices elevados de productos de descomposición genotóxicos del humo del tabaco (incluidos nicotina, cotinina, hidrocarburos y alquitrán) en las secreciones cervicales de las fumadoras y la demostración de la actividad mutágena de estos productos en las células cervicales, similares a los observados en las células del pulmón, apuntan a un importante papel de estos compuestos en la carcinogénesis cervical. La asociación entre tabaco y persistencia del VPH es menos consistente.

El tabaco influye en la inmunidad epitelial y reduce la cantidad de células de Langerhans presentadoras de antígenos presentes en el epitelio cervical. La infección por el VPH y las CIN cervicales se asocian a una disminución de la cantidad de células de Langerhans intra-epiteliales. Esta depleción inmunológica local podría favorecer la persistencia viral y contribuir a la transformación maligna. Los concentrados de humo de tabaco han demostrado in vitro que transforman las células endocervicales inmortalizadas por el VPH-16, aunque no se ha identificado un aumento del riesgo de adenocarcinoma en combinación con el uso de productos del tabaco. El incremento del riesgo asociado a las fumadoras pasivas es el mismo que el de las fumadoras activas.

El abandono del tabaco favorece la solución de las anomalías asociadas al VPH observadas en las citologías, debido probablemente a la mejora de la inmunidad celular. (Coker AL, 2002)

✓ Inmunodepresión

La inducción iatrógena de inmunodepresión en las receptoras de un trasplante renal incrementa la tasa de CIN hasta 16 veces la de la población general. El riesgo de

CIN y cáncer cervical es mayor en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los índices de fracaso del tratamiento de las lesiones preinvasivas son también mayores. La prevalencia y la persistencia del VPH aumentan en las mujeres positivas al VIH. La infección por VIH tiene una menor influencia sobre la probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo, pero aumenta el riesgo. La supresión inmunitaria sistémica producida por afecciones como la enfermedad de Hodgkin, la leucemia y las enfermedades vasculares del colágeno está asociada a un aumento de la incidencia y a la resistencia de la enfermedad asociada al VPH.

✓ Largo uso de pastillas anticonceptivas

Los estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de CIN en las usuarias de la píldora anticonceptiva oral a largo plazo, duplicándose a los 5 o más años de su uso. La deficiencia de ácido fólico, inducida por los anticonceptivos orales, junto con la reducción del metabolismo de mutágenos, es un mecanismo propuesto para explicar el incremento del riesgo.

El estudio realizado en Costa Rica, encontró un aumento de riesgo tres veces más para mujeres que han utilizado más de cinco años anticonceptivos orales. (IARC, 2007) (Clarke, 2013) Recientemente la IARC presentó los resultados de un estudio multicéntrico que incluyó 176 casos y 262 controles positivos a VPH, concluyendo que el uso de ACO es un cofactor que incrementa cuatro veces el riesgo de cáncer de cérvix (IC 95% 2,24-9,36) con su uso por más de diez años. (IARC, 2007). En un estudio publicado por Lancet en el 2007 encontraron un incremento en el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres que usaron anticonceptivos orales con una duración de más de 5 años en relación a las mujeres que no utilizaron, 1,90(95% IC). El riesgo declino después de cesar su uso retornando al riesgo de las que nunca usaron. (Lancet, 2007)

Los condilomas acuminados aumentan rápidamente en número y tamaño durante el embarazo. Esto podría apuntar a que el estado de los estrógenos en la maternidad facilita la replicación del VPH, aunque reflejaría también un efecto inmunosupresor del embarazo. El incremento de detección de ADN de VPH en las muestras citológicas cervicales obtenidas durante el embarazo, incluida la detección de tipos oncógenos del VPH en hasta un 27 % de las mujeres embarazadas, sugiere una replicación viral activa inducida hormonalmente.

✓ Multiparidad

Estudios recientes han encontrado una importante asociación entre multiparidad y cáncer de cérvix entre las mujeres VPH positivas considerando a la multiparidad

como un cofactor que modula la acción del VPH. Desde el punto de vista sanitario, la paridad parece ser el cofactor de comportamiento que explica la mayor proporción de casos de cáncer de cérvix entre las mujeres con infección por VPH. (JNCI, 2003)

Varios estudios encontraron una fuerte asociación entre la paridad y el cáncer de cérvix de células escamosas pero la evidencia clara y definitiva la estableció la IARC, a través de un estudio multicéntrico de casos y controles entre mujeres que eran positivas para el VPH. De acuerdo con esta investigación para las mujeres con 3 o 4 embarazos a término tienen 3 veces más riesgo en comparación con mujeres nulíparas, en tanto el riesgo de las que tienen 7 o más partos es de 4 veces más. (IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Papillomavirus, 2007). Los resultados del estudio también indican que el número de embarazos a término se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma cervical invasivo después de ajustar por el número de parejas sexuales y la edad en el primer coito. El riesgo relativo (RR) de cáncer cervical invasivo aumenta cuanto mayor es el número de embarazos a término (RR = 1,10; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,08-1,12 por cada embarazo adicional) y menor es la edad en el momento del primer embarazo a término (RR = 1,07; IC 95%: 1,06-1,09 por cada año menos). (Castellsagué X. S., 2007)

Las hipótesis a través de las cuales se ha tratado de explicar la relación entre multiparidad y el cáncer de cérvix están relacionadas principalmente con el trauma obstétrico, cambios hormonales e inmunosupresión durante el embarazo. Las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, zona donde el traumatismo obstétrico es más intenso. Las altas concentraciones de estrógeno y progesterona que se dan durante el embarazo pudieran ser responsables de alteraciones en la unión escamocolumnar produciendo ectopia cervical y manteniendo la zona de transformación sobre el exocervix por muchos años en las mujeres con muchos embarazos, facilitando la exposición directa al VPH. Así mismo el embarazo provoca un estado de inmunosupresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a los agentes infecciosos. (Castañeda, 2000). Los estudios más recientes sugieren que los efectos inmunosupresores de los anticonceptivos hormonales, las infecciones crónicas o el embarazo, aumentan el riesgo de infección por el virus del papiloma humano y de evolución de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino. Se propone que existen diferencias en la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano en mujeres embarazadas y no embarazadas y que la inmunosupresión producida por el embarazo, induce la persistencia de la infección por serotipos oncogénicos que originan lesiones clínicas. (Castro, 2011)

✓ Infección por el virus del Papiloma Humano (HPV)

Es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino. El VPH tiene grupos diversos de virus ADN pertenecientes a la familia de los papilomaviridae y es considerada la principal infección de transmisión sexual 2 (Bernard et al 2013). Existen diferentes cepas de VPH de las cuales el VPH16 y VPH18 son los genotipos más frecuentemente identificados como potencialmente oncogénicos; representan aproximadamente el 50% de los casos de NIC3. (Kjaer et al 2006 – Citado en Dynamed 2015)

✓ Bajo nivel socioeconómico.

Como menciona Ramos (2015) La pobreza, analfabetismo, bajo nivel educativo, el desempleo, la falta de redes de apoyo social efectivos, condiciones de vida inestable, la difícil accesibilidad al centro de atención y tratamiento, el costo del transporte, el alto costo de los medicamentos, los cambios ambientales, la cultura y creencias populares acerca de la enfermedad y tratamiento, la disfunción familiar son factores relacionados con la mala adhesividad al tratamiento. (p. 178)

Un estudio realizado en el 2005 en los Estados Unidos que incluyó 5.060 mujeres con citologías cervicales anormales, determinó que el bajo nivel educativo y un nivel socioeconómico bajo aumentaron la progresión de NIC3. (Khan 2005 – Citado en Dynamed 2015).

La deficiencia de vitamina A o β -carotenos en la dieta podría incrementar el riesgo de CIN y cáncer cervical. La inclusión en la dieta de una mayor cantidad de vitaminas A, C y E, así como de β -carotenos, unida al aumento de los valores circulantes de determinados micronutrientes, podría tener un efecto protector frente a la neoplasia cervical. Cantidades más elevadas de vitamina A y carotenoides en la dieta, reflejadas en un mayor consumo de verduras en la dieta y en el aumento de los valores circulantes de cislicopeno, se asocian a una reducción superior al 50 % de la persistencia del ADN del VPH de alto riesgo. Hay una posible asociación protectora entre una mayor cantidad de ácido fólico y el riesgo de CIN de alto grado. Parece que un estatus socioeconómico bajo sigue siendo un factor de riesgo para las mujeres infectadas por el VPH, incluso cuando se estandariza el servicio médico disponible. (Sedjo RL, 2003)

✓ Exposición a dietilestilbestrol (DES) in útero.

Un estudio realizado en los Países Bajos demostró que las mujeres cuyas madres recibieron este medicamento durante el embarazo para la prevención del aborto espontáneo también tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de cuello uterino o

vagina. DES se administró de 1940 hasta 1970 aproximadamente. 6 (Honeyman et al 2000 – Citado en Dynamed 2015).

✓ Exposición al tricloroetileno (TEC).

En un estudio de cohorte realizado en Europa durante un periodo de 42 años (de 1947 hasta 1989), que incluyó 5.553 trabajadores de los que se documentó la exposición al TEC, se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa entre la exposición al TEC y el riesgo de cáncer cervical en un estudio independiente, sin embargo, los resultados de otros cohortes arrojaron datos inconsistentes e incluso en un estudio de casos y controles no se observó asociación, por lo tanto estudios adicionales son necesarios para determinar si la exposición al TEC es un factor de riesgo para el cáncer cérvico uterino 7 (Hansen et al 2013 – Citado en Dynamed 2015).

✓ Quimioterapia para el Cáncer de Mama.

En un pequeño estudio de cohorte realizado en 1993 en el Reino Unido, donde se incluyeron 26 mujeres tratadas por cáncer de mama con quimioterapia combinada que incluía agentes alquilantes se observó un claro incremento en la prevalencia de las neoplasias intraepiteliales (NIC). El estudio citado anteriormente concluyó que era necesario realizar estudios donde se incluya una mayor cantidad de participantes para obtener resultados más representativos. (Orozco, L, 2017)

PREVENCIÓN

Vacunas que protegen contra los tipos de VPH que causa el 90% de los cánceres de cuello uterino, así como varias otras enfermedades y cánceres, se recomiendan de forma rutinaria para niños de 11 a 12 años. Si bien las vacunas están disponibles para uso en edades de 9 a 26, el CDC recomienda vacunar a todos niños y niñas a los 13 años.

Las vacunas contra el VPH no pueden proteger contra infecciones; ni protegen contra todos los tipos de VPH, razón por la cual las mujeres vacunadas aún deben someterse a exámenes de detección para el cáncer de cuello uterino. Los exámenes de detección también pueden prevenir cáncer mediante la detección y el tratamiento de lesiones. La prueba de Papanicolaou es un procedimiento simple en el que se recoge una pequeña muestra de células del cuello uterino y examinado bajo un

microscopio. La prueba del VPH, que detecta infecciones por VPH asociadas con el cáncer de cuello uterino, puede pronosticar el riesgo de cáncer de cuello uterino muchos años después futuro y actualmente se recomienda su uso en junto con la prueba de Papanicolaou en mujeres de 30 a 65 años, o cuando los resultados de la prueba de Papanicolaou son inciertos.

La prueba del VPH puede también identificar a las mujeres en riesgo de un tipo de cáncer de cuello uterino (adenocarcinoma) que a menudo se pasa por alto en las pruebas de Papanicolaou y representa el 29% de los casos. Por lo general, se pueden prevenir si una mujer se somete a exámenes de detección con regularidad. Eso es importante para todas las mujeres, incluso aquellas que han recibido la vacuna contra el VPH.

PRÁCTICA DE TAMIZAJE PARA PREVENCIÓN

La citología cervical ha sido la principal estrategia en los programas de detección oportuna y ha mostrado ser efectiva en la mayoría de países desarrollados con una amplia cobertura y altos índices de calidad en la toma y procesamiento de la muestra reduciendo significativamente la mortalidad por cáncer de cérvix en esos países. La cobertura es el porcentaje de mujeres que integran la población objetivo de un programa. La baja cobertura es uno de los problemas más recurrentes de los programas implementados en América Latina en los cuales una gran proporción de test realizados se concentra en mujeres muy jóvenes que acuden a servicios de atención materna y/o salud reproductiva. (OMS., 2008)

En los países de ingresos bajos y medianos, debido al costo elevado de los programas de tamizaje basados en citología, la OPS/OMS (2013), reportan una baja cobertura por lo que se necesitan métodos alternativos de tamizaje. Además, tras una prueba de citología positiva el seguimiento con colposcopia y biopsia requiere recursos y personal capacitado de los que en gran parte se carece en muchos países.

CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS POSITIVOS EN EL TAMIZAJE CONVENCIONAL

Las pruebas de tamizaje disponibles según menciona la OPS/OMS 2013, son la prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH), la citología y la inspección visual con solución de ácido acético (IVAA). Como refieren ambas organizaciones estas pruebas pueden utilizarse como una única prueba o una

Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020

secuencia de pruebas (estrategia de tamizaje) y garantizar el tratamiento adecuado de una NIC y la derivación para tratamientos de las mujeres con diagnóstico de cáncer invasor.

La colposcopia como define la FECASOG (2016) en sus guías de manejo es una prueba que consiste en examinar el cérvix y la vagina mediante un colposcopio, posterior a la aplicación de una solución de ácido acético al 3%-5%; se pueden obtener biopsias de lesiones sospechosas de neoplasia, considerando una colposcopia satisfactoria cuando se observa la unión escamocolumnar y los márgenes de aquellas lesiones visibles mediante el colposcopio.

En mujeres con tamizaje a base de citología con un resultado “no satisfactorio” la FECASOG (2016), recomienda repetir la citología entre 2 a 4 meses. Si esta resulta positiva u otra vez no satisfactoria, recomiendan realizar colposcopia. Si el resultado fuera negativo recomienda continuar con el tamizaje rutinario. En mujeres mayores de 30 años, con reporte de citología no satisfactoria recomiendan la colposcopia.

Para todas las mujeres con resultado ASC-H en el tamizaje, la FECASOG recomienda realizar la colposcopia inmediata. En mujeres ≥ 25 años con resultado de HSIL en el tamizaje, recomiendan tratar con LEEP (sin obtener el diagnóstico histológico antes de tratar). En mujeres con resultado ACG y con atipias endometriales en el tamizaje, se recomienda realizar el legrado endocervical y la biopsia endometrial. Si ambos resultan negativos se recomienda realizar la colposcopia. En mujeres < 35 años con resultado ACG-NOS o ACG-H, se recomienda realizar la biopsia inmediata y el legrado endocervical.

Tasas aproximadas de regresión espontánea, persistencia y progresión de NIC. (Chritiane H., 2014)

	NIC I	NIC II	NIC III
Regresión a la normalidad	60%	40%	30%
Persistencia	30%	35%	48%
Progresión a NIC III	10%	20%	-
Progresión a Cancer	Menor de 1%	5%	30 a 40%

TRATAMIENTO DE MUJERES CON CIN 2 O 3

La heterogeneidad de las lesiones CIN 2 es significativa y las tasas de regresión son más altas que para la CIN 3. La distinción histológica entre CIN 2 y CIN 3 sigue siendo subjetiva y estos diagnósticos siguen presentándose combinados en las Directrices de consenso 2006 para definir el umbral de tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas.

Tanto el procedimiento por escisión como el ablativo son modalidades de tratamiento aceptables para mujeres con una CIN 2 o 3 demostrada histológicamente mediante colposcopia satisfactoria (fig. 8-14 D). Se recomienda un procedimiento por escisión en caso de una CIN 2 o 3 residual/recurrente. La ablación es inaceptable para mujeres con un diagnóstico histológico de CIN 2 o 3 y colposcopia poco satisfactoria. El seguimiento citológico y colposcópico de CIN 2 o 3 es inaceptable, salvo en circunstancias específicas.

Las opciones de seguimiento postratamiento aceptables incluyen la citología semestral como método único, la citología y la colposcopia semestrales combinadas y el análisis del ADN del VPH a los 6 a 12 meses. Si el análisis del ADN del VPH es positivo, o si la citología repetida muestra ASC-US o superior, situaciones muy comunes especialmente en un examen postratamiento semestral, se recomienda la remisión a colposcopia y la obtención de muestras endocervicales. Si el análisis del ADN del VPH es negativo, o si dos citologías postratamiento consecutivas presentan resultados «negativos para lesión intraepitelial o cáncer», se recomiendan revisiones rutinarias durante, al menos, 20 años, que deberían ser anuales durante los primeros 5 años, como mínimo. Hay que enfatizar la capacidad de un análisis del ADN del VPH como predictor de normalidad tras un tratamiento de CIN 2 o 3.

Si se informa histológicamente de CIN 2 o 3 en los márgenes de una muestra extirpada o de una muestra endocervical obtenida inmediatamente después del procedimiento, es preferible un seguimiento citológico a los 4-6 meses con muestra endocervical. El papel de la colposcopia en esta opción de seguimiento no se define claramente en las Directrices. En la práctica, se realizarán citología y colposcopia en la mayoría de los entornos clínicos. Es aceptable repetir el procedimiento de diagnóstico por escisión. Las Directrices contemplan la histerectomía en caso de que no sea posible repetir el procedimiento diagnóstico por escisión, aunque es necesario extremar las precauciones para excluir un cáncer invasivo oculto dentro del canal endocervical antes de la histerectomía.

Para mujeres con una CIN 2 o 3 residual/recurrente demostrada histológicamente, las Directrices permiten repetir el procedimiento de escisión o practicar una histerectomía. Si no fuese posible repetir el procedimiento de escisión, la práctica es realizar una histerectomía. La muestra se evalúa intraoperatoriamente, si fuese necesario por sección congelada, para determinar si hay necesidad de linfadenectomía.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, corte transversal de casos y controles.

Lugar y período del estudio: Estudio realizado en la clínica de detección temprana de lesiones premalignas de la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense período de Enero del 2018 a Diciembre 2020.

Universo: El Universo lo conformaron todas las pacientes que se les realizó citología cervical en cuyo reporte presentaron lesiones intraepiteliales de cervix de bajo y alto grado.

Muestra: Fue de tipo no probabilística por conveniencia del estudio de 50 mujeres con NIC 2, NIC3 Y 100 con resultado de Citología Negativa de Células Malignas, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con citología realizada durante el período de estudio y cuyo reporte fuera lesión intraepitelial de alto grado.
- Mujeres que se les realizó biopsia cervical confirmando el diagnóstico de Lesión Intraepitelial de alto grado.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con historia de histerectomía de causa oncológica.
- Mujeres con citología alterada pero no confirmado por biopsia.

Forma de recolección de la información: Para recolectar la información se diseñó un instrumento con todas las variables del estudio. La búsqueda de los expedientes de las pacientes se realizó primeramente con la revisión de los libros de registro de biopsias de cérvix y posteriormente se solicitaron los expedientes para seleccionar las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. A cada paciente se le llenó una ficha de recolección de la información.

Análisis de la información: Para dar respuesta a los objetivos planteados, se realizaron dos tipos de análisis. En el primer análisis, la muestra se dividió en dos grupos, el primer grupo denominados casos fue conformado por mujeres con diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) en el que se incluyeron mujeres con reportes de biopsia con NIC2, NIC3 y cáncer in situ. El segundo grupo o grupo control fue conformado por mujeres con citología cervical sin evidencia de lesión intraepitelial y negativo de células malignas.

Primeramente se identificó la variable dependiente o de resultado el cual fueron las lesiones de cérvix de alto grado. Las variables independientes fueron todos los factores asociados al desarrollo de las lesiones premalignas de alto grado. Para analizar el grado de asociación las variables se transformaron en dicotómicas y de esta manera comparar la magnitud del riesgo calculando el OR o razón de momios y una asociación estadística de mayor o igual a 0.05 con un intervalo de confianza del 95%.

Consideraciones éticas:

Las consideraciones éticas del presente estudio fueron las siguientes:

- El respeto a las personas: (principio de autonomía). La información se obtuvo del expediente clínico de las mujeres y registros hospitalarios.
- La búsqueda del bien, (principios de beneficencia y no maleficencia): Lo que se pretendió y por obligación ética fue lograr el máximo beneficio en base a los conocimientos, capacidad y oportunidad que nos brinda la ciencia y la evidencia científica utilizando la información para mejorar la salud de las mujeres y los programas de prevención y tamizaje.
- El principio a la justicia: Toda persona tiene derecho a la salud por que las investigaciones científicas deber dirigirse a mejorar la eficacia y efectividad de los recursos médicos y técnicos de las unidades de salud.

**Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de
detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020**

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Diagnóstico por biopsia	Cualitativa ordinal	Inspección histológica que proporciona el diagnóstico definitivo	NIC 2 NIC 3 Ca in situ	Reporte de biopsia
Edad	Cuantitativa continua	Años de vida cumplidos al momento del estudio	Menor de 20años 21 a 30 años 31 a 40 años 41 a 50 años 51 a 60 años Mayor de 61 años	Expediente clínico
Estado civil	Cualitativa Nominal	Forma de estar ante la sociedad y de unión con su pareja.	Soltera Casada Unión libre Viuda	Expediente clínico
Procedencia	Cualitativa	Lugar donde reside	Rural Urbano	Expediente clínico
Escolaridad	Cualitativa Ordinal	Nivel de estudio cursado al momento del estudio	Ninguno Primaria Secundaria Universitaria	Expediente clínico
IMC	Cualitativa ordinal	Parámetros utilizados para clasificar el estado nutricional en base a la fórmula Kg/m ²	Desnutrición Normal Sobrepeso Obesidad	Expediente clínico
Inicio de vida sexual	Cuantitativa continua	Edad en que inició relaciones sexuales	<16 años 16 a 19 años 20 a más	Expediente clínico

**Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de
detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020**

Edad del primer parto	Cuantitativa continua	Edad en años cumplida al tener su primer hijo	<16 años 16 a 19 años 20 a más	Expediente clínico
Total de Embarazos	Cuantitativa discreta	Número de veces que la mujer ha quedado embarazada	Ninguna Una a dos Tres a cuatro Más de cuatro	Expediente clínico
Reporte de citología	Cualitativa ordinal	Diagnóstico basado en la inspección de la muestra citológica	ASCUS, ASC-H LIEBG: VPH o NIC1 LIEAG: NIC2, NIC3	Reporte de Papanicolaou
Bajo nivel escolar	Cualitativa dicotómica	Factor determinante para enfermedades malignas de cérvix	Nivel primaria o menos Secundaria a más	Expediente clínico
Primera menstruación	Cualitativa	Edad a la cual tuvo su primera menstruación	10-15 años Mayor de 15 años	Expediente clínico
Inicio de vida sexual antes de los 19 años	Cualitativa dicotómica	Mujeres con historia de haber iniciado vida sexual antes de cumplir 19 años	Si No	Expediente clínico
Nº de parejas mayor de 2	Cualitativa dicotómica	Historia sexual de 3 o más parejas	Si No	Expediente clínico
Infecciones de transmisión sexual	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico por citología o durante la consulta y manejo de la paciente de infecciones como gardnerella, tricomonas, clamidia, gonorrea, herpes, VIH, condiloma vulvoperineal u otras	Si No	Expediente clínico

**Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de
detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020**

Primer parto en la adolescencia	Cualitativa dicotómica	Mujeres con historia de su primer parto antes de los 19 años	Si No	Expediente clínico
Multiparidad	Cualitativa dicotómica	Mujeres con historia de 4 a más partos	Si No	Expediente clínico
Uso de ACO u hormonales	Cualitativa dicotómica	Método por vía oral o intramuscular	Si No	Expediente clínico
Fumado	Cualitativa dicotómica	Historia actual o pasada de fumar	Si No	Expediente clínico

RESULTADOS

Se analizaron un total de 150 mujeres atendidas en la clínica de lesiones tempranas, de las cuales 50 tenían diagnóstico de Lesión intraepitelial de alto grado y 100 pacientes con resultado de PAP normal; según reporte de biopsia 53% son NIC 3, 42% NIC 2 y un 5% Ca in situ.

De las pacientes con reporte de lesiones de alto grado el 30% se encontraban en el rango de edad de 41 a 50 años, seguido de un 26% entre los 31 a 40 años, 24% entre 21 a 30 años y no se reportaron casos en menores de 20 años. La edad promedio fue 40 años, mediana 40 años y la moda 28 años.

El 89% viven en zona urbana y 11% rural. El 51.3% se encontraban en unión estable (42% del grupo de casos y 56% del grupo control), un 30.7% casadas (40% del grupo de los casos y 26% del grupo control) y 18% solteras siendo el mismo porcentaje para los casos y los controles. El 54% practican la religión católica, 34% evangélica y un 12% ninguna religión. En cuanto a su ocupación el 66% son amas de casa, 13.35 se encontraban estudiando, 14.7% eran asalariadas y un 6% ninguna ocupación.

La escolaridad un 4.7 eran analfabetas (6% del grupo de casos y 4% del grupo control), 34.7% concluyeron la primaria (48% del grupo de los casos y 28% del grupo control), el 46.7% de las pacientes terminaron la secundaria (32% del grupo de casos y 54% del grupo control) y 14% son universitarias siendo el mismo porcentaje para casos y controles. El 54% de las pacientes con LIEAG tiene bajo nivel educativo, el 32% de los controles tiene bajo nivel educativo, por lo que tener un bajo nivel educativo aumenta 2.4 veces el riesgo de tener una Lesión Intraepitelial de alto grado. (OR: 2.4, IC95%: 1.24- 5.00)

El 34% de los casos había tenido 5 o más embarazos y 66% menos de 5. De los controles solo un 4% tuvo 5 o más embarazos, por lo que una mujer con múltiples embarazos tiene 12.3 veces más riesgo de tener una lesión intraepitelial de alto grado (OR:12.3, IC95%: 0.025-0.258). El 34% de los casos tuvo más de 3 nacimientos vía vaginal, encontrándose solo en el 6% de los controles, por lo que la multiparidad aumenta 8 veces el riesgo de tener una LIEAG (OR:8.07, IC95%: 0.04-0.341)

El 94% de las pacientes con LIEAG inicio vida sexual antes de los 19 años, de los controles 42% inicio vida sexual activa antes de los 19 años; con lo que podemos decir que una mujer que inicia vida sexual activa antes de los 19 años tiene 21.6 veces más riesgo de tener una LIEAG (OR: 21.6, IC95%: 6.30-74.22). Del total de pacientes estudiadas el 32.1% se embarazó por primera vez en la adolescencia

(66.7% de los casos y 14% del grupo control), estimándose un riesgo 12.3 veces mayor de presentar LIEAG en mujeres que se embarazan por primera vez en la adolescencia (OR: 12.3, IC95%: 5.16-29.42).

El 52% de las pacientes con LIEAG han tenido más de dos parejas sexuales, de los controles solo un 2% estuvo expuesto a este factor, por lo que se encontró una fuerte asociación entre éstos. (OR: 53, IC95%: 11.77- 239.3). El 34% de las pacientes presento infecciones de transmisión sexual (58% del grupo de casos y 22% de los controles), por lo que las pacientes con ITS tienen 4.8 veces más riesgo de presentar una LIEAG (OR: 4.8, IC: 2.34-10.20), encontrándose en primer lugar la Vaginosis Bacteriana en el 63% de los casos, seguida de la infección por Clamidia en el 25.9% y la Tricomonasis en el 3.7%.

El 66% de los casos uso anticonceptivos hormonales superando al 40% del grupo control, con una asociación de riesgo 2.9 veces mayor de desarrollar LIEAG en pacientes que usan Anticonceptivos hormonales (OR: 2.9, IC95%: 1.43-5.91).

El 32% de los casos no tenía tamizaje de citología cervical previo al estudio y 68% tenían citología cervical anterior, de éstos el 64.7% tenía resultado Negativo de Células Malignas y un 35.3% Lesión intraepitelial de bajo grado.

En cuanto al estado nutricional, el 48.7% tienen un peso normal, el 38.7% están en sobrepeso, un 10% son obesas y un 2.7% desnutridas. En los hábitos tóxicos se encontró que solo 4.7% de las pacientes incluidas en el estudio fuman, de estas 10% son del grupo de casos y 2% del grupo control, por tanto las pacientes fumadoras tienen 5.4 veces más riesgo de tener una LIEAG (OR: 5.44, IC95%: 1.01-29.13)

DISCUSIÓN

La edad que prevaleció fue el rango de 41-50 años (30%) para los casos, sin presentarse en menores de 20 años; el 76% de los casos tiene más de 30 años, por lo que tener más de 30 años aumenta 1.6 veces el riesgo de tener Lesión intraepitelial de alto grado.(OR:1.6, IC95%:2.81-5.23), lo que se corresponde con otros estudios realizados en los que encontraron que las lesiones premalignas prevalecen en edades entre 30 a 40 años, la explicación a esto es que en la evolución natural del cáncer de cérvix para que una neoplasia de bajo grado progrese a una de alto grado se requiere entre 5 a 10 años (Castañeda, 2002)(Gutierrez, 2020).

El 89% viven en zona urbana y 11% rural. El 51.3% se encontraban en unión estable (42% del grupo de casos y 56% del grupo control), un 30.7% casadas (40% del grupo de los casos y 26% del grupo control) y 18% solteras siendo el mismo porcentaje para los casos y los controles. El 54% practican la religión católica, 34% evangélica y un 12% ninguna religión. En cuanto a su ocupación el 66% son amas de casa, 13.35 se encontraban estudiando, 14.7% eran asalariadas y un 6% ninguna ocupación.

El 54% de las pacientes con LIEAG tienen un nivel escolar bajo, según análisis este factor aumenta 2.4 veces el riesgo de tener una LIEAG, (OR: 2.4, IC95%: 1.24-5.00), este hallazgo se corresponde con la bibliografía citada; un estudio realizado en el 2005 en los Estados Unidos que incluyó 5.060 mujeres con citologías cervicales anormales, determinó que el bajo nivel educativo y un nivel socioeconómico bajo aumentaron la progresión de NIC3. (Khan 2005 – Citado en Dynamed 2015).

El 34% de los casos había tenido 5 o más embarazos y 66% menos de 5. De los controles solo un 4% tuvo 5 o más embarazos, por lo que una mujer con múltiples embarazos tiene 12.3 veces más riesgo de tener una lesión intraepitelial de alto grado (OR:12.3, IC95%: 0.025-0.258). El 34% de los casos tuvo más de 3 nacimientos vía vaginal, encontrándose solo en el 6% de los controles, por lo que la multiparidad aumenta 8 veces el riesgo de tener una LIEAG (OR:8.07, IC95%: 0.04-0.341). Varios estudios encontraron una fuerte asociación entre la paridad y el cáncer de cérvix de células escamosas pero la evidencia clara y definitiva la estableció la IARC, a través de un estudio multicéntrico de casos y controles entre mujeres que eran positivas para el VPH. De acuerdo con esta investigación para las mujeres con 3 o 4 embarazos a término tienen 3 veces más riesgo en comparación con mujeres nulíparas, en tanto el riesgo de las que tienen 7 o más partos es de 4

veces más. (IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Papillomavirus, 2007).

El 94% de las pacientes con LIEAG inicio vida sexual antes de los 19 años, de los controles 42% inicio vida sexual activa antes de los 19 años; con lo que podemos decir que una mujer que inicia vida sexual activa antes de los 19 años tiene 21.6 veces más riesgo de tener una LIEAG (OR: 21.6, IC95%: 6.30-74.22). En otros estudios revisados se observó que las mujeres que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años, presentaron dos veces más riesgo de desarrollar estas lesiones cuando se comparó con mujeres que iniciaron actividad sexual después de 20 años. (OR: 2.41; IC95%: 0.90-6.75; p: 0.07). (Castañeda, 2002), (Muñoz, 1996)(Oncología S. M., 2014).

Del total de pacientes estudiadas el 32.1% se embarazó por primera vez en la adolescencia (66.7% de los casos y 14% del grupo control), estimándose un riesgo 12.3 veces mayor de presentar LIEAG en mujeres que se embarazan por primera vez en la adolescencia (OR: 12.3, IC95%: 5.16-29.42).

El 52% de las pacientes con LIEAG han tenido más de dos parejas sexuales, de los controles solo un 2% estuvo expuesto a este factor, por lo que se encontró una fuerte asociación entre éstos. (OR: 53, IC95%: 0.045-0.341). La infección por el VPH genital y la neoplasia cervical son más frecuentes en aquellas mujeres que han tenido múltiples compañeros sexuales o cuyo compañero ha tenido múltiples compañeras sexuales (Herrero R, 1990).

El 34% de las pacientes presento infecciones de transmisión sexual (58% del grupo de casos y 22% de los controles), por lo que las pacientes con ITS tienen 4.8 veces más riesgo de presentar una LIEAG (OR: 4.8, IC: 2.34-10.20), encontrándose en primer lugar la Vaginosis Bacteriana en el 63% de los casos, seguida de la infección por Clamidia en el 25.9% y la Tricomonasis en el 3.7%. La alteración de la integridad epitelial y de la metaplasia reparadora asociada a la cervicitis aguda debida a Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, virus del herpes simple (VHS) o Trichomonas vaginalis podría incrementar la susceptibilidad a la infección por el VPH genital (Liaudet y col; 2000). La Gardnerella vaginal ha sido detectada en el 50% de mujeres con cáncer de cérvix (Castañeda, 2002)

El 66% de los casos uso anticonceptivos hormonales superando al 40% del grupo control, con una asociación de riesgo 2.9 veces mayor de desarrollar LIEAG en pacientes que usan Anticonceptivos hormonales (OR: 2.9, IC95%: 1.43-5.91) lo que se corresponde con los estudios revisados los cuales han demostrado un aumento del riesgo de CIN en las usuarias de la píldora anticonceptiva oral a largo plazo,

duplicándose a los 5 o más años de su uso. En un estudio publicado por Lancet en el 2007 encontraron un incremento en el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres que usaron anticonceptivos orales con una duración de más de 5 años en relación a las mujeres que no utilizaron.

El 32% de los casos no tenía tamizaje de citología cervical previo al estudio, y un 68% con citología cervical anterior, de estos el 64.7% tenía resultado Negativo de Células Malignas y un 35.3% Lesión intraepitelial de bajo grado; lo que puede ser atribuido a varios factores dependientes de la prueba (80% de sensibilidad y 56% de especificidad) así como del personal encargado de la toma, transporte y lectura de la muestra.

En los hábitos tóxicos se encontró que solo 4.7% de las pacientes incluidas en el estudio fuman, de estas 10% son del grupo de casos y 2% del grupo control, por tanto las pacientes fumadoras tienen 5.4 veces más riesgo de tener una LIEAG (OR: 5.44, IC95%: 1.01-29.13). El tabaco influye en la inmunidad epitelial y reduce la cantidad de células de Langerhans presentadoras de antígenos presentes en el epitelio cervical. La infección por el VPH y las CIN cervicales se asocian a una disminución de la cantidad de células de Langerhans intra-epiteliales (Coker AL, 2002).

CONCLUSIÓN

1. Las lesiones intraepiteliales de alto grado se presentan más frecuente en mujeres mayores de 30 años, amas de casa, provenientes de zona urbana, de religión católica, que se encuentran en unión estable, con bajo nivel educativo.
2. El Inicio de vida sexual antes de los 19 años , tener más de 2 parejas sexuales, y más de 5 embarazos incrementan el riesgo de Lesión intraepiteliales respectivamente en (21.6 , 53 y 12.3 veces) .
3. El presentar una infección de transmisión sexual incrementa 4.8 veces el riesgo para Lesión intraepitelial de alto grado.
4. El uso anticonceptivos hormonales tuvo una asociación de riesgo 2.9 veces mayor de desarrollar LIEAG.
5. Las pacientes fumadoras tienen 5.4 veces más riesgo de tener una Lesión intraepitelial de alto grado.

RECOMENDACIONES

1. Implementar campañas de educación sexual en temas de salud sexual y reproductiva, y de ésta manera incidir sobre conductas de riesgo que son modificables.
2. Ampliar la iniciativa de captación de pacientes para toma de citología cervical en los servicios de medicina y cirugía del hospital
3. Fortalecer los programas de tamizaje en la captación de mujeres mayores de 30 años, con inicio de vida sexual antes de los 19 años, primer parto en la adolescencia, multigestas, múltiples parejas sexuales y con antecedentes de infecciones de transmisión sexual.
4. Promover el espaciamiento del inicio de vida sexual y el uso de preservativo en las relaciones sexuales en escuelas y medios de comunicación.
5. Hacer conciencia en las pacientes sobre evitar o disminuir el consumo de tabaco.

BIBLIOGRAFÍA

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures*. Atlanta: American Cancer Society; [Internet] NW, Atlanta,2019 [revised 2019; cited 2019 Feb].Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancerorg/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures2019.pdf>

Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32:S1–S6.

Bosch FX, de Sanjose S. *The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer*. *Dis Markers* 2007;23:213–227.

Chritiane H. Holscheneider,MD. Trastorno premaligno y malignos del cuello uterino. En Decherney, A.; Laufer, N., Nathan, L. & Roman, A. *Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos*. XI Edición. Nueva York: Lange Medical Book/McGrawHill; 2014. p.807-831

Callejas, M. (2016). *Evolución y seguimiento postratamiento de mujeres con enfermedades premalignas de cérvix*. Managua: UNiAN, Managua

Castañeda, M. (2002). *Cancer cervical como problema de salud pública y su relación con el VPH*. México: Universidad autónoma de Barcelona.

Castellsagué, X. S. (2007). *Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cérvix. Nuevas opciones preventivas*. Instituto Catalá de Oncología, Barcelona, España. *SEMERGEN* ..(2): 9-21

Castro, J. (2011). *La anticoncepción como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas*. *Revista Mexicana de Obstetricia y Gineología*; 79 (9): 533-39.

Coppleson M, Pixley E, Reid BL. *Colposcopy: a scientific approach to the cervix uteri in health and disease*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1986.

Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, et al. *Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution*. Cancer Res 2006;66:1218–1224.

Coker AL, Bond SM, Williams A, Gerasimova T, Pirisi L. *Active and passive smoking, highrisk papillomavirus and cervical neoplasia*. Cancer Detect Prev 2002;26:121–128.

De la Torre, F. (2008). *Lesión premaligna del cuello uterino, un enfoque actualizado*. Rev. Latinoamericana de Patología 46(4); 332-42).

Greenberg MD, Reid R, Schiffman M, Campion MJ, Precop SL, Berman NR, et al. *A prospective study of biopsy-confirmed cervical intraepithelial neoplasia grade I: colposcopic, cytological and virological risk factors for progression*. Journal of Lower Genital Tract Disease 1999;3:104–109.

González, J. V. (2016). *Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas*. Atención Primaria; Sevilla, España, 48(2): 121-130.

Herrero R, Brinton LA, Reeves WC. *Sexual behaviour, venereal diseases, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high risk population*. Cancer 1990;65:380–38

IARC,O.(2020). La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelialcervical: Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical mediante crioterapia. OMS, IARC. Lyon,Francia: Sellors and Sankaranarayanan.

Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 Dec 04;. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001318.pub3>

OPS(OMS. (2013). *Directrices de la POS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino*. Washinton, USA: PMS.

Ortega, J. S. (2018). *Adherencia terapéutica: un problema de atención médica*. Acta médica grupo Angeles. UNiveersity of Washinton, Vol 16; N° 3 (226-232).

Ortiz, R. U. (2004). *Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino*. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, Vol: 55(2): 146-160.

Orozco, L.; Tristán, M.; Beitia, A.; Vreugdenhil, M.T.; Andrino, R.; Agüero, C.; García, M.E.; Umaña, A.; Guerrero, S.; Cruz, J.; Guidos, M.; Cárcamo, W.; Rodríguez H. *Guía de práctica clínica para el manejo de lesiones premalignas del cuello del útero* [Internet]. 2017 [Consultado 22 Setp 2019]. Disponible en: <http://www.fecasog.com/sites/default/files/2017-04/Manejo-de-lesiones-premalignas-de-cuello-delutero.pdf>

Paulino, M. S. (2013). *Determinantes sociales del abandono del diagnóstico y el tratamiento de mujeres con Papanicolaou anormal en Buenos Aires, Argentina*. Rev Panam Salud Pública, 34(6):436.445.

Pérez, S. (2017). *Persistencia del VPH AR, tras tratamiento escisional cervical (conización) y/o tratamiento ablativo cervical y su relación con los distintos cofactores*. Málaga, España: Universidad de Málaga, Facultad de Medicina .

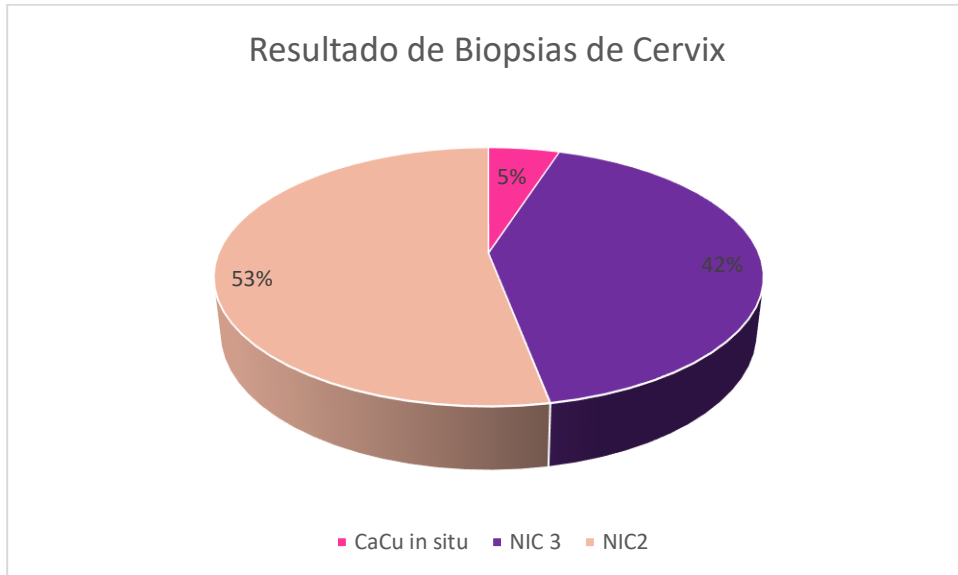
Picado, I. *Adherencia al programa de detección temprana y seguimiento de lesiones premalignas y cacu en mayores de 20 años, atendida en el departamento de gineco oncología del HEODRA 2017*. Tesis para optar al título de doctor en medicina general. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, 2017, León, Nicaragua

Sanchez Gaitan, Esteban. *Tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino*. Revista Médica Sinergia Vol.4 Num:11 , Noviembre 2019. revistamedicasinergia@gmail.com

Sedjo RL, Papenfuss MR, Craft NE, Giuliano AR. *Effect of plasma micronutrients on clearance of oncogenic human papillo-mavirus (HPV) infection (United States)*. Cancer Causes Control 2003;14:319–326

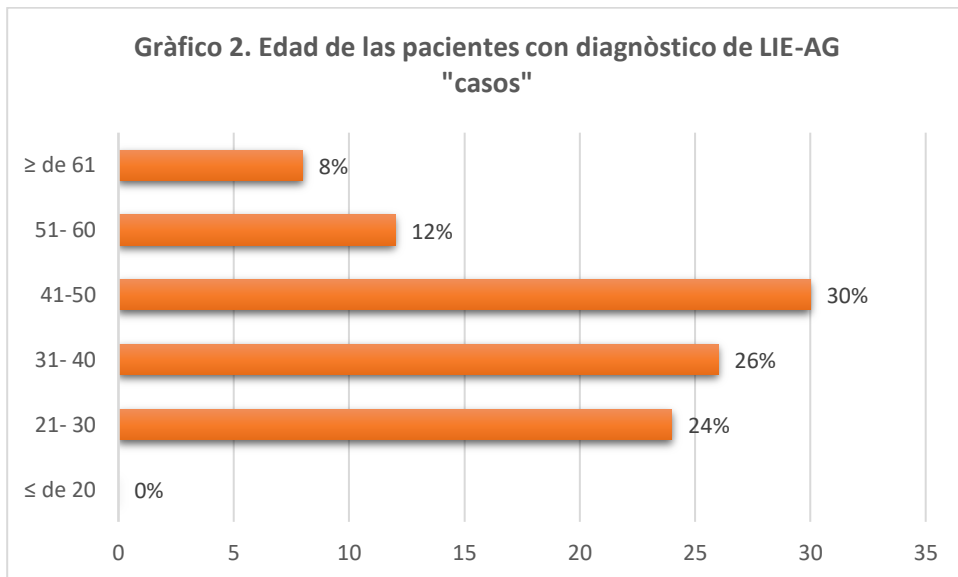
ANEXOS

Gráfico 1. Resultado de biopsia de cérvix de las pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas 2018- 2020.



Fuente: Expediente clínico.

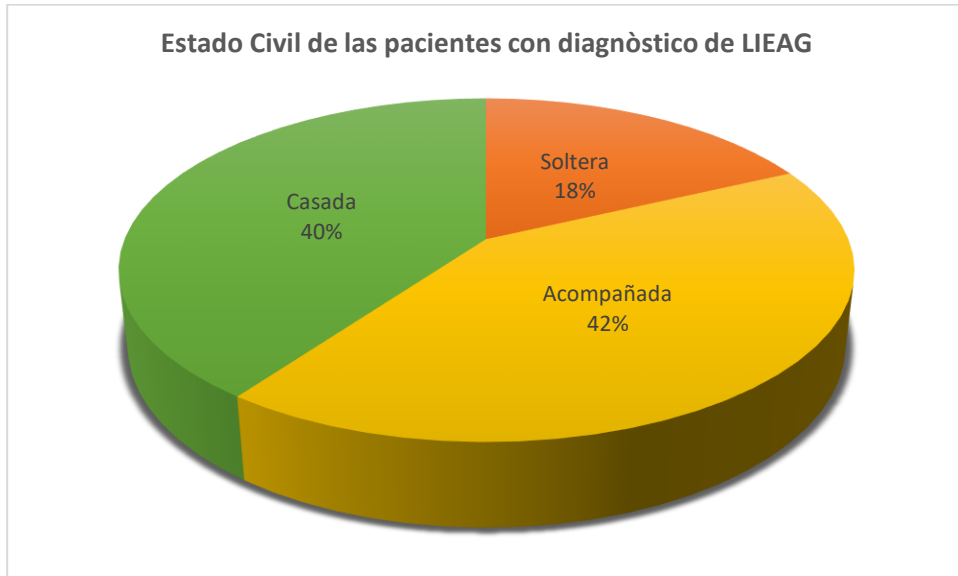
Gráfico 2. Edad de las pacientes con diagnóstico de Lesión Intraepitelial de alto grado



Fuente: Expediente clínico.

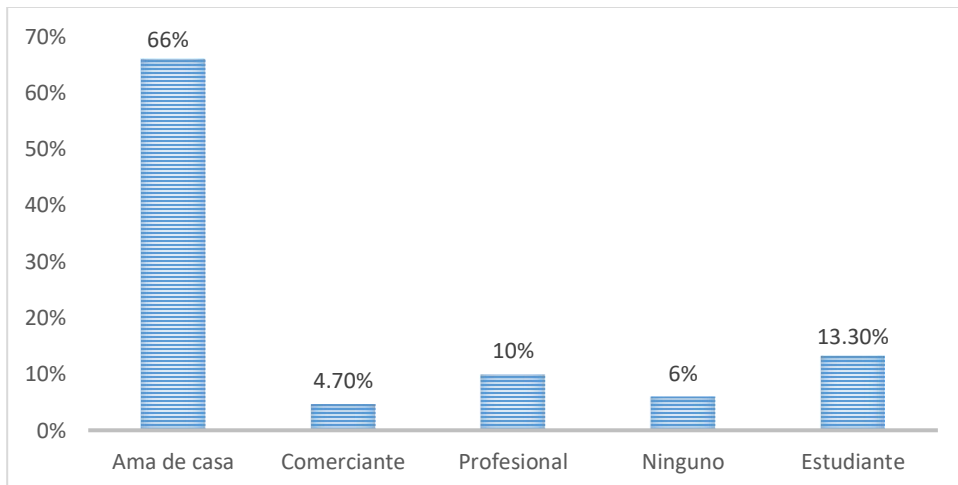
Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020

Gráfico 3. Estado Civil de las pacientes con diagnóstico de LIE-AG atendidas en la clínica de detección de Lesiones tempranas 2018-2020



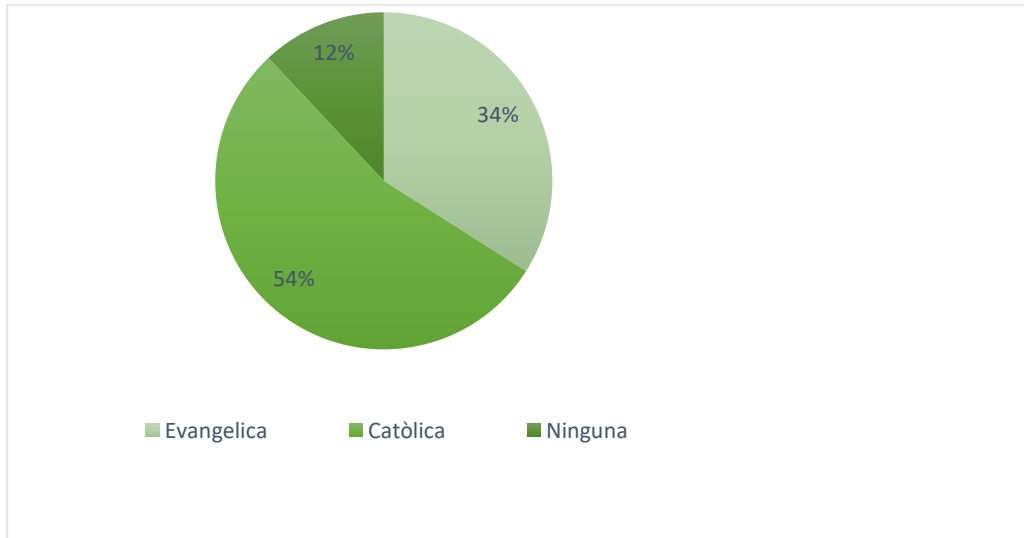
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 4. Ocupación de las pacientes con LIE-AG incluidas en el estudio



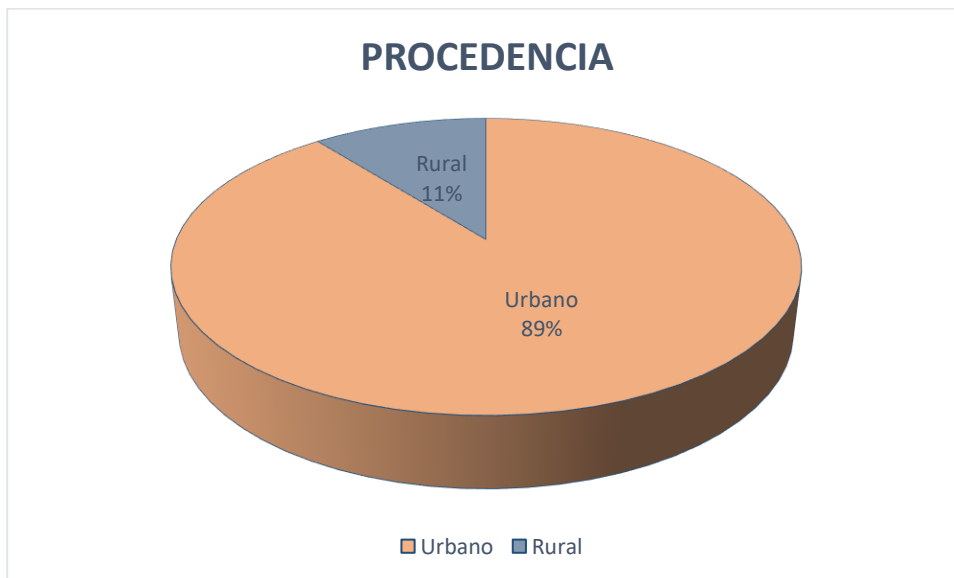
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 5. Religión que practican las mujeres con diagnóstico de Lesión intraepitelial de alto grado.



Fuente: Expediente clínico.

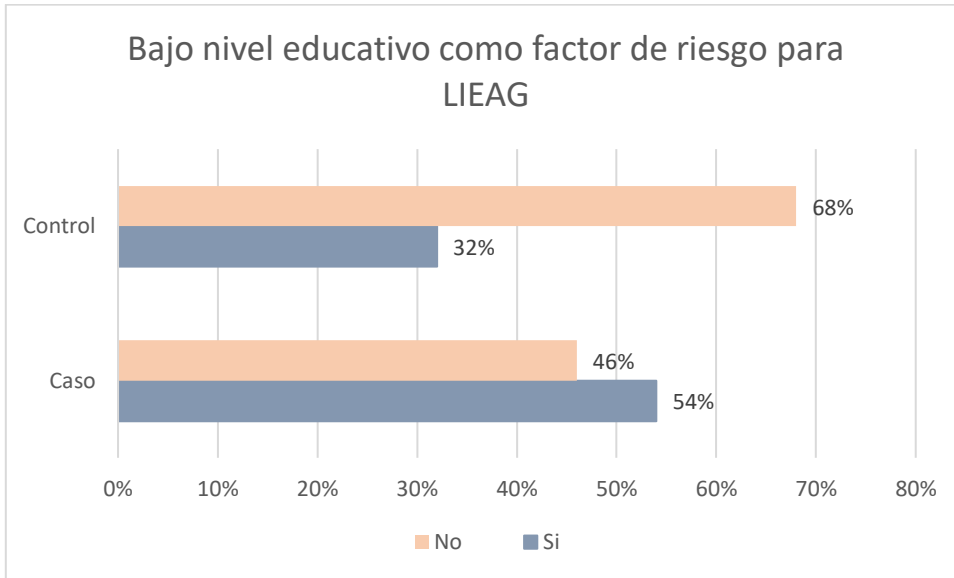
Gráfico 6. Procedencia de las pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas por LIEAG.



Fuente: Expediente clínico.

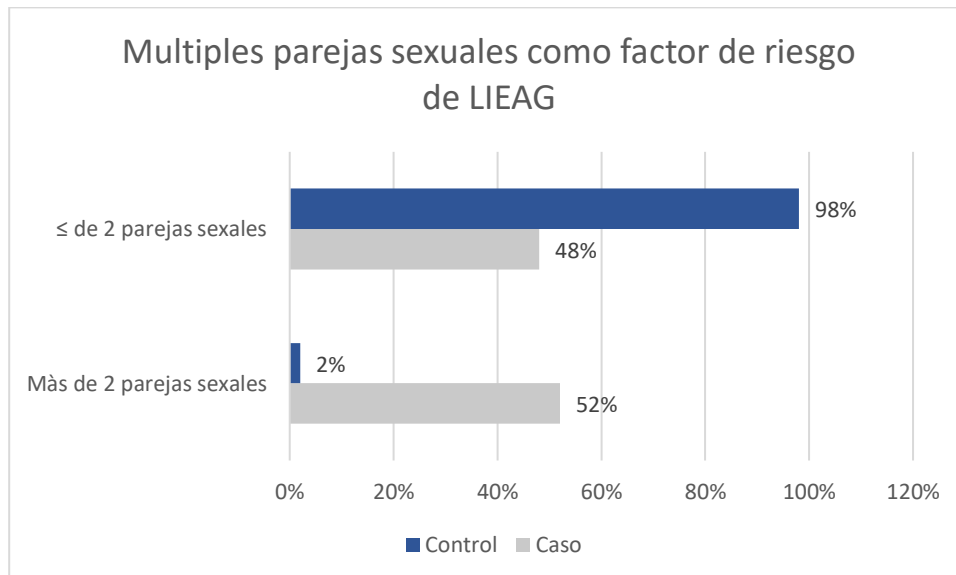
Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020

Gráfico 7. Bajo nivel educativo como factor de riesgo para LIE-AG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



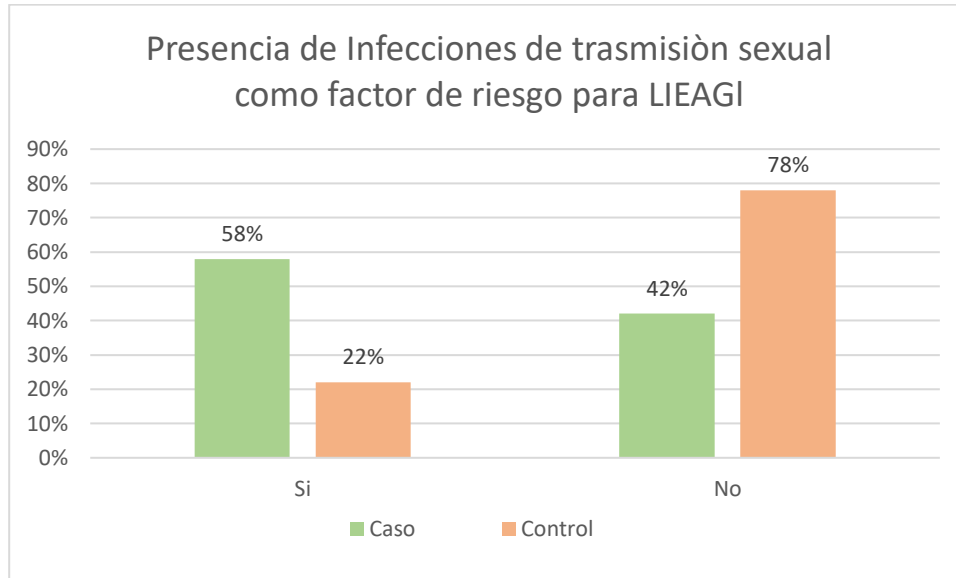
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 8. Múltiples parejas sexuales como factor de riesgo para LIEAG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



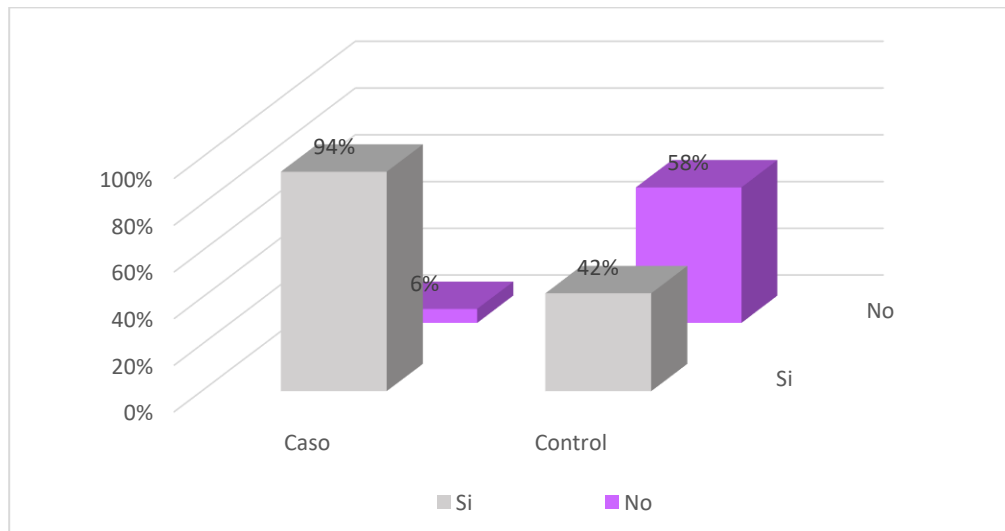
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 9. Presencia de ITS como factor de riesgo para LIEAG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



Fuente: Expediente clínico.

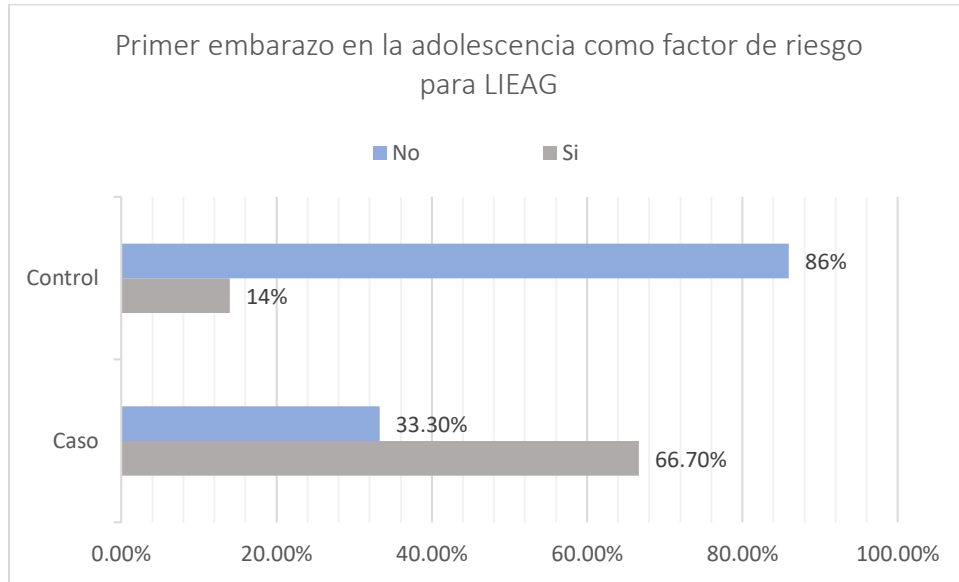
Gráfico 10. Inicio de vida sexual activa antes de los 19 años como factor de riesgo para LIE-AG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



Fuente: Expediente clínico.

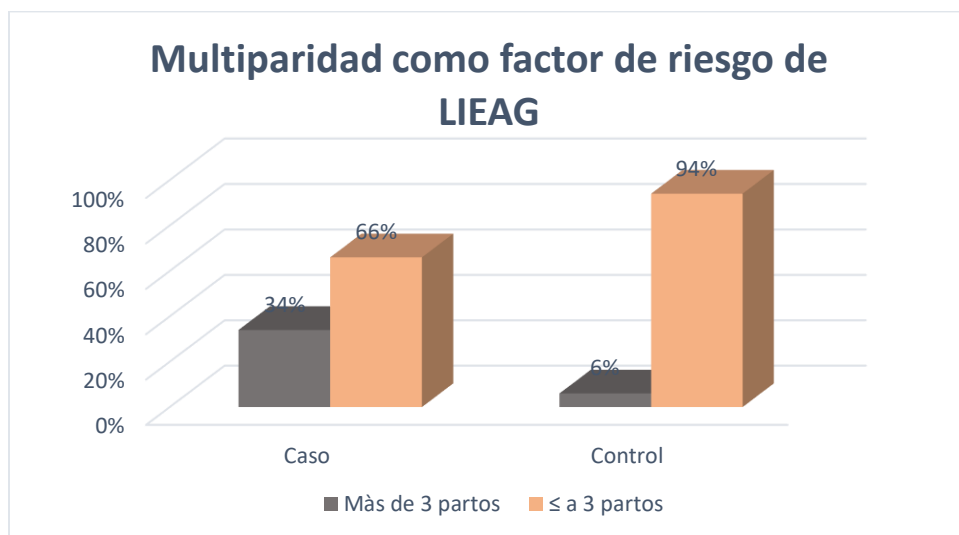
Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020

Gráfico 11. Primer embarazo en la Adolescencia como factor de riesgo para LIE-AG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



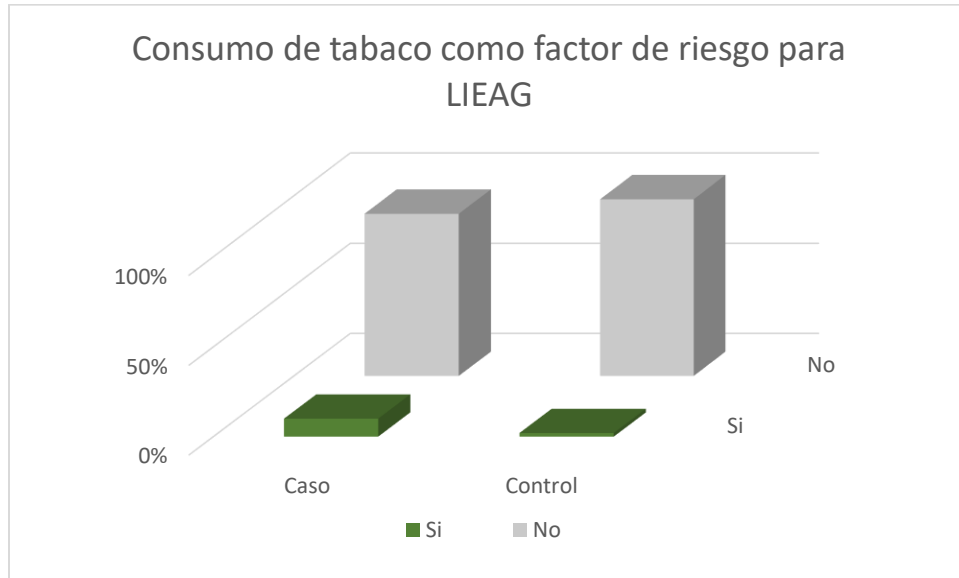
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 12. Multiparidad como factor de riesgo para LIE-AG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



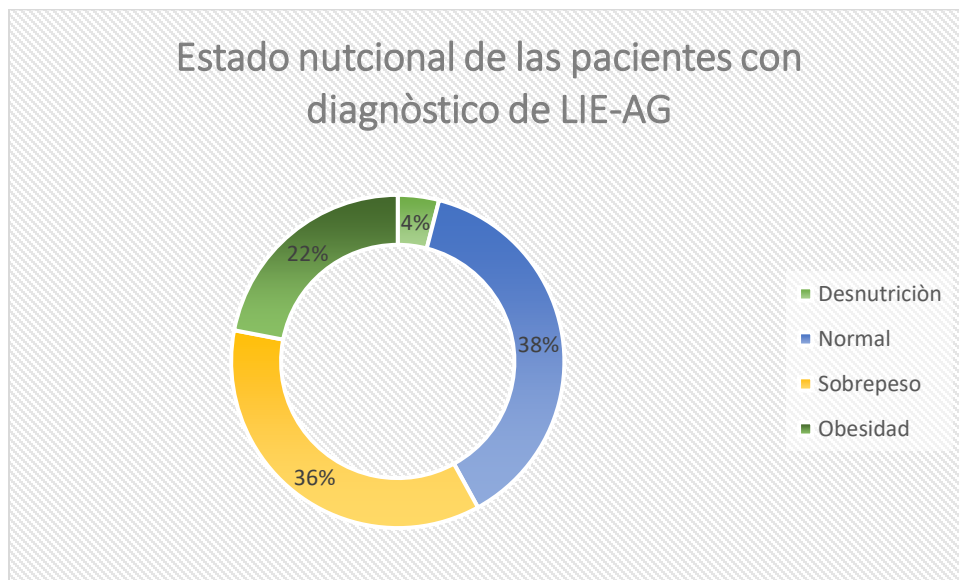
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 13. Tabaquismo como factor de riesgo para LIE-AG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 14. Estado nutricional de las pacientes con diagnóstico de LIE-AG en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.



Fuente: Expediente clínico.

**Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de
detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020**

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a Lesión Intraepitelial de Alto Grado en pacientes atendidas en la clínica de detección de lesiones tempranas, HAN 2018-2020.

FACTOR DE RIESGO	CASO	CONTROL	OR	IC95%
Edad > 30 años	76%	66%	1.6	2.81- 5.23
Bjo nivel educativo	54%	32%	2.4	1.24- 5.00
Màs de 5 embarazos	34%	4%	12.3	0.02- 0.25
Multiparidad	34%	6%	8.07	0.04-0.34
Inicio vida sexual en la adolescencia	94%	42%	21.6	6.30- 74.22
Primer embarazo en la Adolescencia	66.00%	14%	12.3	5.16- 29.42
Múltiples parejas sexuales	52%	2%	53.08	11.77- 239.3
Infecciones de Trasmisión sexual	58%	22%	4.8	2.34- 10.20
Uso de antoconceptivos hormonales	66%	40%	2.9	1.43-5.91
Tabaquismo	10%	2%	5.4	1.01-29.13

**Factores de riesgo asociados a LIEAG de cérvix en mujeres atendidas en la clínica de
detección de lesiones tempranas del hospital Alemán Nicaragüense 2018-2020**

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Expediente: _____

Características Sociodemográficas

Edad: _____ **Estado civil:** _____ **Escolaridad:** _____

Ocupación: _____ **Religión:** _____ **Dirección(Procedencia):** _____

Peso: ____ **Talla:** ____ **IMC:** ____ **Clasificación Nutricional:** _____

Antecedentes obstétricos

Gesta _____ **Para** _____ **Abortos** _____ **Cesáreas** _____

Menarquia: _____ **IVSA:** _____ **Numero de compañeros sexuales:** _____

ITS: ____ **Cual** _____ **Infección por VIH:** _____

Edad del primer embarazo: _____ **FUR** ____/____/____

Embarazo actual _____ **semanas de gestación** _____

Uso de anticonceptivo _____ **cual** _____ **desde** _____

PAP anterior _____ **Fecha** ____/____/____ **Resultado** _____

Biopsia anterior _____ **Fecha** ____/____/____ **Resultado** _____

Antecedentes Personales Patológicos

Hipertensión Arterial Crónica: _____

Diabetes Mellitus: _____

Asma: _____

Cardiopatías: _____

Otras: _____

Antecedentes Familiares de CaCu: _____

Hábitos tóxicos

Fuma: _____

