

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD "DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO"

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD "DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ"

ESCUELA DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
DOCTOR EN MEDICINA

**Prueba de detección del ADN de VPH de alto riesgo mediante Test de
Captura Híbrida 2: su utilidad en el tamizaje del cáncer cervicouterino en
atención primaria en San Vicente, El Salvador.**

AUTORES:

BR. ROXANA MARGARITA CORVERA CALDERÓN

BR. MARIO RENÉ CRUZ BARRERA

BR. CARLOS JAIME ALEMÁN RODRÍGUEZ

ASESOR:

DR. CARLOS FLORES MENÉNDEZ

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 15 DE FEBRERO 2016

AUTORIDADES

Dr. David Escobar Galindo

RECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campbell

VICERRECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campbell

VICERRECTOR ACADÉMICO

Dr. José Nicolás Astacio Soria

DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD “DR. LUIS EDMUNDO
VÁSQUEZ”

Dr. José Roberto Fernández

SECRETARIO DE FACSALEV

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de una tesis doctoral, no sólo es producto del esfuerzo individual sino también del colectivo. Por lo que quiero expresar mis agradecimientos en primer lugar, a Dios, por darme la vida, por brindarme la oportunidad de llegar hasta este paso y guiarme, llenándome de sabiduría, paciencia y entendimiento para poder cumplir éste sueño.

Así mismo quiero agradecer a muchas personas quienes han permitido llevar a cabo ésta investigación compartiendo sus orientaciones, consejos, enseñanzas y apoyo incondicional. Al Dr. Carlos Flores Menéndez, asesor de trabajo por haber confiado en nosotros, por darnos su apoyo, por la paciencia y por la orientación brindada. A la Lic. Maribel Giménez y Dra Tatiana Ascencio, por su disposición inmediata e incondicional a colaborar con nuestro proyecto, por todas sus gestiones que permitieron la consecución del mismo y por su valioso apoyo técnico, sin el cual no hubiera sido posible culminar este trabajo. Al Dr. Mauricio Maza, por concedernos de manera desinteresada y entusiasta su tiempo, conocimiento, experiencia y apoyo por medio de Basic Health International de donde se obtuvo la base fundamental en nuestro trabajo de investigación. Al Dr. José Nicolás Astacio Soria, por demostrar como siempre ser un “maestro”, creyendo y apoyándonos terminantemente en nuestra investigación. A Dra. Karla Navarrete por sus aportes invaluable en el análisis de datos y por estar siempre presente cuando más fue necesario.

Agradezco infinitamente a mi familia y amigos que siempre me apoyaron en esta aventura de estudiar medicina, y de forma incondicional, entendieron mi ausencia en diversas actividades familiares.

A todos mis maestros, quienes han dejado huellas y enseñanzas invaluableles durante estos 8 años de convivir dentro y fuera del salón de clase y hospitales.

A Mario Cruz y Carlos Aleman, por ser los mejores compañeros de equipo, por su responsabilidad y por permitir con su tenacidad y entusiasmo que este trabajo fuese una realidad.

Por último, a todos aquellos pacientes que formaron parte de nuestra formación profesional y que marcaron nuestras vidas.

- Roxana Corvera

Me encuentro eternamente agradecido con Dios, mis padres, familia, amigos y todas las personas que me quieren y apoyan incondicionalmente. Todos han sido y serán siempre mi motivación para seguir adelante y superar cualquier dificultad que se me presente. Estaré siempre agradecido y orgulloso de contar con cada uno de ellos en mi vida.

Debo agradecer a nuestro asesor, Dr. Carlos Flores, por su apoyo y orientación a lo largo de este trabajo; a la Lic. Maribel Giménez y Dra. Tatiana Ascencio por su ayuda y consejo incondicional en todo momento. Además, agradecer enormemente al Dr. Mauricio Maza, director de Basic Health International, por brindarnos su apoyo, experiencia, tiempo y profesionalidad desde la concepción de esta idea hasta el final de nuestro trabajo de investigación. Estaremos eternamente agradecidos con tan grandes maestros y personas, por ayudarnos de manera desinteresada en todo momento y guíarnos desde principio a fin.

Finalmente, agradecer a mis compeñeros de estudio y trabajo, que a lo largo de la carrera hemos compartido muchas experiencias, por lo que ahora, sin duda alguna los puedo llamar amigos. Es un honor para mi compartir tiempo con personas tan dedicadas y responsables hacia su trabajo y estudio. No cabe duda que ha sido una experiencia inolvidable y me siento orgulloso de poder llamarlos colegas en esta difícil, pero hermosa profesión. Felicidades doctores. OMNIA CUM HONORE.

- Mario R. Cruz

Agradezco primeramente a Dios y a mi familia por apoyarme en todo momento,
Gracias.

- Carlos Alemán

RESUMEN

Esta investigación bibliográfica se realiza con el objetivo de comprobar la utilidad del Test de Captura Híbrida 2 (HC2) en el tamizaje primario del virus del papiloma humano (VPH) y la detección del cáncer cervicouterino en pacientes del municipio de San Vicente. Se indagan las investigaciones a nivel internacional sobre los factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de cáncer cervicouterino, las técnicas diagnósticas para detección temprana del cáncer y el manejo de éstas pacientes post tratamiento.

A partir de esta investigación exhaustiva se logra verificar que existe una mayor sensibilidad clínica de la HC2 versus la citología por sí sola, puesto que las muestras positivas fueron detectadas de manera oportuna, teniendo así que éste estudio formaría una base sólida para nuevos métodos y guías de atención preventiva en el diagnóstico del cáncer cervicouterino en la mujer salvadoreña.

Por lo anteriormente expuesto, es crucial contar con un equipo multidisciplinario en el que el personal médico se involucre en la detección de las pacientes que presentan el ADN del VPH a través de la aplicación del Test de Captura Híbrida 2 y de acuerdo con los resultados obtenidos, refiera al paciente con los profesionales pertinentes. Por consecuencia, todo equipo que conforma el personal de los establecimientos de salud pasa a ser la pieza fundamental en la prevención y diagnóstico temprano del cáncer cervicouterino.

Palabras clave: Test de Captura Híbrida 2, detección temprana, ADN del VPH

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	12
CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
CAPÍTULO III: JUSTIFICACIÓN	15
CAPÍTULO IV: OBJETIVOS.....	18
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
CAPÍTULO V: MARCO TEÓRICO	20
1. CÁNCER CERVICAL	20
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	23
2.1 <i>Incidencia: Situación del cáncer de cérvix a nivel mundial y El Salvador</i>	<i>23</i>
2.2 <i>Mortalidad: Situación del cáncer de cérvix a nivel mundial, países centrales, periféricos y El Salvador.....</i>	<i>28</i>
3. FACTORES DE RIESGO	35
3.1 <i>Factores de acuerdo con la infección por VPH</i>	<i>35</i>
3.2 <i>Factores de acuerdo con la conducta sexual.....</i>	<i>39</i>
3.3 <i>Factores relacionados con la reproducción.....</i>	<i>40</i>
3.4 <i>Factores Ambientales.....</i>	<i>42</i>
3.5 <i>Factores relacionados con métodos anticonceptivos.....</i>	<i>43</i>
3.6 <i>Factores Psicosociales.....</i>	<i>45</i>
3.7 <i>Factores asociados con la calidad de la atención en salud</i>	<i>46</i>
3.8 <i>Factores Familiares</i>	<i>47</i>
3.9 <i>Factores asociados con enfermedades de transmisión sexual (ETS)</i>	<i>47</i>

4. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE CÉRVIX.....	51
4.1 Intensidad.....	51
4.2 Consistencia.....	51
4.3 Especificidad.....	52
4.4 Secuencia temporal.....	52
4.5 Gradiente biológico.....	52
4.6 Verosimilitud.....	53
4.7 Coherencia.....	53
4.8 Experimento.....	53
4.9 Analogía.....	54
5. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE CÉRVIX.....	57
6.1 Diagnóstico Morfológico.....	57
6.2 Diagnóstico por detección de proteínas del VPH (Método Inmuno-histoquímico)...	58
6.3 Diagnóstico por detección de secuencias genómicas del VPH (Técnicas de Biología Molecular).....	60
6. PROGRAMA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CÉRVIX EN EL SALVADOR.....	65
6.1 Tratamiento según estadio de enfermedad.....	67
6.2 Vigilancia Epidemiológica.....	68
7. DETERMINANTES DE LA EFICACIA Y CALIDAD DEL TAMIZAJE DEL CÁNCER DE CÉRVIX.....	70
8. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX.....	73
8.1 Prevención Primaria.....	73
8.2 Prevención Secundaria.....	75
8.3 Prevención Terciaria.....	76

CAPÍTULO VI: PROCESO METODOLÓGICO	77
TIPO DE ESTUDIO	77
POBLACIÓN	77
UBICACIÓN DE ESTUDIO	77
TAMAÑO DE LA MUESTRA	77
UNIDAD DE ANÁLISIS Y UNIDAD REPORTANTE	78
SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	79
DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA.....	79
RECOLECCIÓN DE DATOS Y MUESTRAS.....	80
MANEJO POST RESULTADO A TEST DE CAPTURA HÍBRIDA 2	86
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	87
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	88
VARIABLES	89
CAPÍTULO VII: CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	93
CAPÍTULO VIII: RESULTADOS	94
CAPÍTULO IX: DISCUSIÓN	106
CAPÍTULO X: CONCLUSIONES	118
CAPÍTULO XI: RECOMENDACIONES	120
CAPÍTULO XII: ANEXOS	121
CAPÍTULO XIII: BIBLIOGRAFÍA	132

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo. Se reporta una tasa de incidencia global de 15.1, Centro América 23.1, El Salvador 25¹ y países subdesarrollados 30 por cada 100,000 mujeres/año², siendo éste último el de mayor importancia. Según la OPS en el 2012, más de 83,100 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cervicouterino en la región de las Américas y casi 35,700 mujeres fallecieron a causa de ésta enfermedad, por lo que, con ésta tendencia para el año 2030 se esperan 51,500 muertes. El 80% de las muertes por cáncer se producen en América Latina y el Caribe, donde éste tipo de cáncer es el segundo más importante en mujeres de todas la edades y con una tasa de mortalidad de tres veces mayor que en Norteamérica³.

CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por razones no bien conocidas, en El Salvador el problema del cáncer cérvico uterino presenta características no acordes con el entorno centroamericano; por ejemplo, alta incidencia de 823 casos anuales nuevos, alta mortalidad de 388 muertes anuales y con frecuencia, la aparición de esta patología ocurre en mujeres muy jóvenes, entre los 15-44 años de edad¹.

Sin lugar a dudas, la alta tasa de incidencia y de mortalidad puede reducirse a un mínimo aceptable, como se ha demostrado con la introducción universal de los exámenes citológicos. Así mismo, se desarrollaron métodos de tamizaje para el cáncer cervicouterino con el fin de disminuir la tasa de mortalidad anual ya que se ha comprobado que la detección temprana y el diagnóstico en estadios iniciales mejoran el pronóstico de la enfermedad.

La prueba de Papanicolaou fue anunciada como uno de los avances más importantes de la ciencia médica en el siglo XX³. A pesar del éxito de los programas de tamizaje con citología y su impresionante reducción en la incidencia de cáncer cervicouterino, se han desarrollado avances tecnológicos que han reflejado un progreso en las técnicas de tamizaje molecular entre los cuales podemos mencionar la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés)⁴ y Test de Captura Híbrida 2 (HC2, por sus siglas en inglés), los cuales aumentarán drásticamente las posibilidades para la identificación de lesiones precursoras que aparecen antes del cáncer invasivo⁵.

Muchos han sido los estudios realizados a nivel mundial, sin embargo no se encontraron reportes de estudios en cuanto a la prevalencia de genotipos más frecuentes en la población salvadoreña por medio de la técnica molecular con el Test de Captura Híbrida 2. Por lo anterior, se espera que con la aplicación de este nuevo método de tamizaje molecular, el cual es muy sensible y específico, contribuyamos a reducir aún más los problemas de diversa naturaleza que genera esta patología en El Salvador.

CAPÍTULO III: JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervicouterino es uno de las neoplasias malignas más comunes entre las mujeres de casi todos los países del mundo. Según GLOBOCAN, para el año 2012, el cáncer cervical es el cuarto cáncer más común en mujeres, constituyendo el 7.5% de todas las muertes por cáncer en dicha población. Además de esto, nueve de cada diez (87%) muertes por cáncer cervical se producen en las regiones sub-desarrolladas².

Un estudio realizado por el Institut Català d'Oncologia, publicado por el Centro de Información de VPH y cáncer (ICO); reporta que mundialmente se producen alrededor de 527,624 casos nuevos por año; en Centro América alrededor de 18,792 y en El Salvador alrededor de 823 casos, con una tasa de incidencia de 15.1, 23.1 y 25 por cada 100,000 mujeres, respectivamente⁶. La última actualización del ICO, julio 2014, estima para El Salvador una población de 2.41 millones de mujeres mayores de 15 años quienes están en riesgo de desarrollar cáncer cervical, ubicándose como el primer cáncer más frecuente entre las mujeres de 15 a 44 años, con un 30.9% de incidencia a comparación con los otros tipos de cáncer desarrollados en ese rango de edades¹.

La variabilidad en la incidencia del cáncer cervicouterino entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo, en parte puede explicarse por la presencia o ausencia de varios factores de riesgo condicionantes. Estos se dividen en factores directos e indirectos; así tenemos que el tipo de virus del papiloma humano (VPH) con que se infecten estas pacientes es el factor directo para generar el cáncer invasor; mientras que el número de compañeros sexuales, la edad del primer coito, el primer embarazo antes de los 17 años, múltiples embarazos a término un embarazo a corta edad, el tabaquismo en forma crónica, el

tipo de anticonceptivos utilizado, los factores socioeconómicos y culturales, los antecedentes familiares de cáncer de cérvix y las enfermedades de transmisión sexual, son los factores indirectos para el desarrollo de la displasia cervical⁶. Por lo que se dice que su origen es multifactorial, dependiendo de numerosos agentes ambientales y del huésped⁶. Por esto, en este trabajo se analizarán los factores de riesgo descritos anteriormente por medio de una encuesta lo cual se explica posteriormente en el proceso metodológico.

Como la gran mayoría de las enfermedades transmisibles, el cáncer cervicouterino es prevenible⁷. Para esto, existen dos tipos de prevención, la prevención primaria, y la secundaria. La primera se encarga de educar en prevención al paciente, y la secundaria, consiste en tratar la enfermedad. Debido a la cantidad de factores condicionantes para el desarrollo de éste tipo de cáncer, es más difícil realizar una prevención primaria por lo que en la mayoría de casos se realiza una prevención secundaria. La prevención secundaria consiste en detectar y diagnosticar precozmente el cáncer y por consiguiente se logrará interrumpir la historia natural del tumor, aumentando la supervivencia y disminuyendo la mortalidad⁷.

La mejor prueba de que el cáncer cervicouterino es prevenible nos lo da la introducción de la prueba citológica Papanicolau. En todos los países en donde se ha aplicado esta prueba se ha disminuido substancialmente el problema de esta dolencia⁵. En El Salvador, la citología como prueba de tamizaje de cáncer cervicouterino se realiza en el primer nivel de atención: centros de medicina privada, Profamilia, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) y en todos los hospitales de la red del MINSAL. Actualmente, con la introducción de las pruebas moleculares de detección del DNA del VPH en las células cervicouterinas infectadas, el problema causado por el cáncer cervicouterino se ha reducido

aún más⁵; sin embargo, en este país, sólo existe un pequeño trabajo de investigación⁸ el cual estudió una población de 50 mujeres, con el objetivo de determinar la prevalencia de los genotipos de VPH 16 y 18 en pacientes con lesiones cervicales por medio de la técnica molecular PCR (Polymerase Chain Reaction).

El presente trabajo de investigación se realizará con una población de 128 pacientes, con el objetivo de demostrar la presencia del ADN del VPH asociado con cáncer cervicouterino por medio de la prueba molecular: Test de Captura Híbrida 2. Hasta la fecha no se cuenta con estudios de éste tipo realizados en el país; es por ello la importancia de implementar un estudio piloto de tamizaje molecular para detección precoz de infección por VPH, capaz de asociar las lesiones cervicouterinas en estadios tempranos con la presencia de 13 VPH de alto riesgo. Además, se buscará evaluar si la técnica de tamizaje de tipo molecular “Test de Captura Híbrida 2” reduce la morbimortalidad del cáncer cervicouterino y si es factible su implementación a nivel costo-efectivo en El Salvador.

CAPÍTULO IV: OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comprobar la utilidad del Test de Captura Híbrida 2 en el tamizaje primario del virus del papiloma humano (VPH) y la detección del cáncer cervicouterino en pacientes del municipio de San Vicente en el período de Octubre a Diciembre del año 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar los factores de riesgo directos (VPH) e indirectos que participan en el desarrollo del cáncer cervicouterino.
2. Determinar la sensibilidad y especificidad del Test de Captura Híbrida 2 como tamizaje para el diagnóstico del cáncer cervicouterino.
3. Demostrar por medio del Test de Captura Híbrida 2 la presencia de ADN de VPH en mujeres con diagnóstico de LEI de cualquier tipo y tratamiento previo.
4. Establecer las ventajas y desventajas del uso del Test de Captura Híbrida 2 como tamizaje complementario en pacientes salvadoreñas en el primer nivel de atención de salud.

5. Analizar la factibilidad del empleo del Test de Captura Híbrida 2 en los lineamientos de tamizaje en salud pública de El Salvador.

6. Considerar la importancia de continuar con estudios moleculares para la detección temprana del VPH en El Salvador.

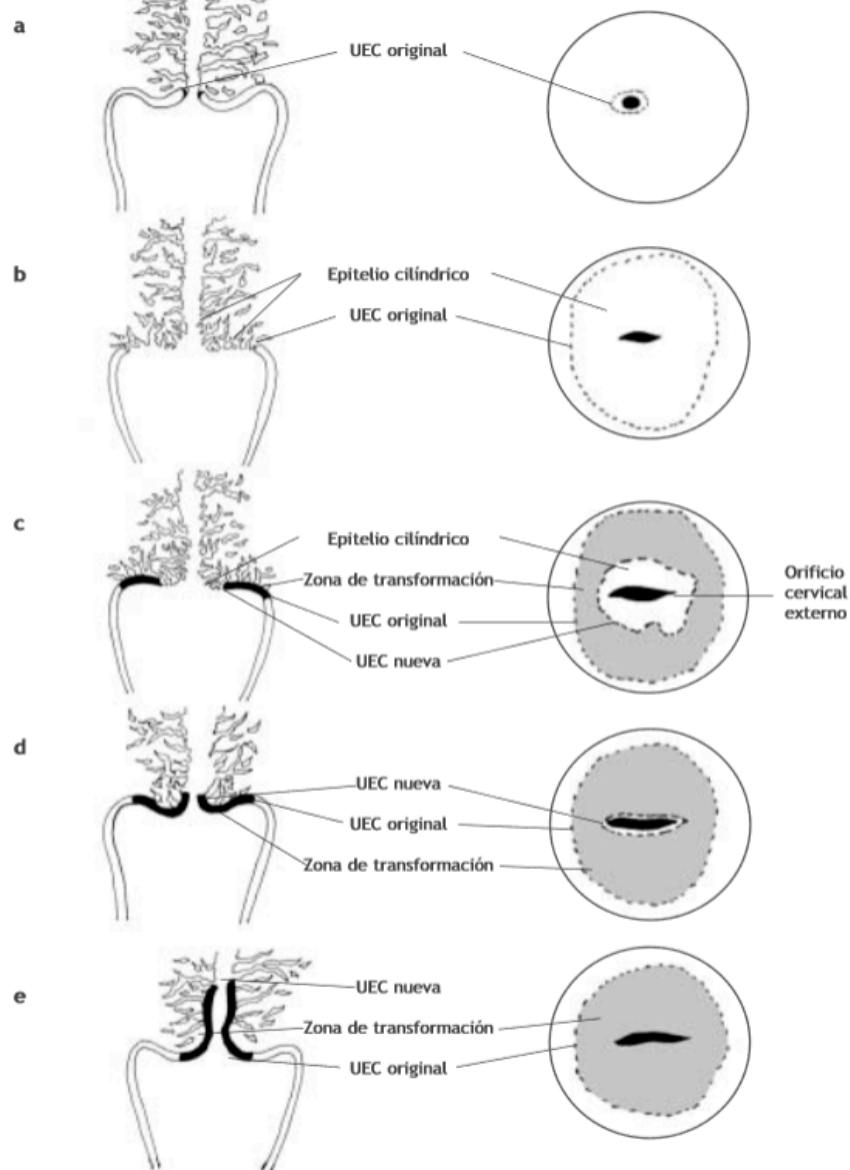
CAPÍTULO V: MARCO TEÓRICO

1. CÁNCER CERVICAL

El cáncer cervical inicia en las células que recubren el cérvix en la parte inferior del útero, en un lugar comúnmente llamado cuello uterino. El cérvix conecta el cuerpo del útero a la vagina, la parte del cérvix más cercana al cuerpo es llamada endocérvix y la parte más cercana a la vagina es llamada exocérvix o ectocérvix. Los 2 tipos principales de células que cubren el cérvix son células escamosas (en el exocérvix) y células glandulares (en el endocérvix). Estos dos tipos de células se reúnen en un lugar llamado zona de transformación, la cual no tiene una localización exacta ya que ésta cambia de acuerdo con la edad y de la cantidad de partos en una persona⁷ (Imagen 1).

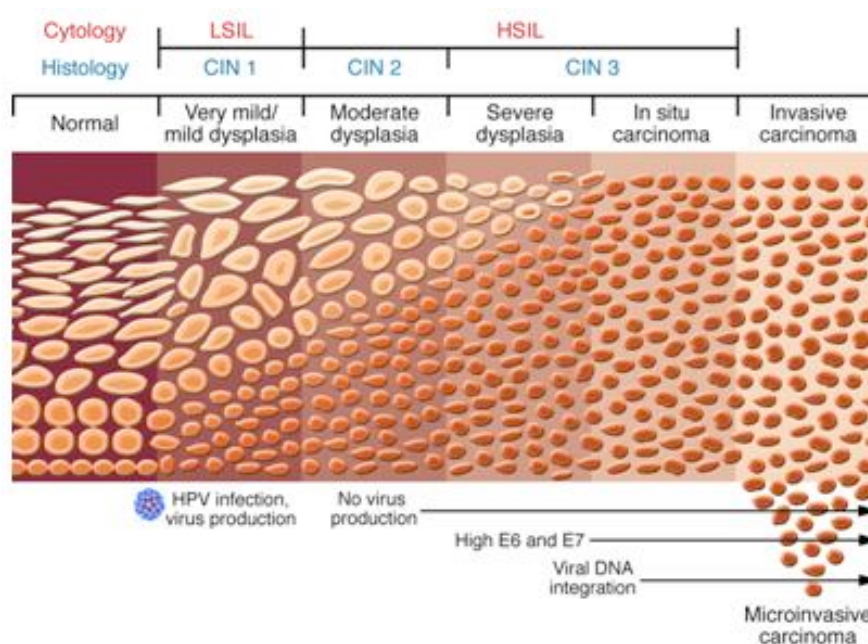
La mayoría de cáncer cervical inicia en las células de la zona de transformación; gradualmente se desarrollan como células precancerosas y posteriormente se tornan en células de cáncer (Imagen 2). Los tipos principales de cáncer cervicales son carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas, siendo la mayoría de cáncer del tipo adenocarcinomas los cuales parecen haberse vuelto más comunes en los últimos 20 a 30 años⁷.

Imagen 1: Localización de la zona de transformación de acuerdo con la edad y paridad.



Ubicación de la unión escamoso-cilíndrica y la zona de transformación: a) antes de la menarquia; b) tras la pubertad y al principio del período reproductivo; c) hacia los 30 años; d) hacia la menopausia; e) después de la menopausia. Fuente: Sellors J; Sankaranarayanan. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer Lyon, Francia. OPS/OMS [database on the Internet]. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>

Imagen 2. Forma esquematizada de las células de la zona de transformación del cuello uterino infectadas por VPH de acuerdo con los estadios del cáncer cervical.



Con menor frecuencia, el cáncer de cuello uterino tienen características tanto de los carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas. Estos son llamados: carcinomas adenoescamosos o carcinomas mixtos. Aunque casi todos los cánceres de cuello uterino son carcinomas de células escamosas o adenocarcinomas, otros tipos de cáncer también se pueden desarrollar en el cuello uterino. Estos otros tipos son: melanoma, sarcoma, linfoma y ocurren más comúnmente en otras partes del cuerpo.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 Incidencia: Situación del cáncer de cérvix a nivel mundial y El Salvador

Según GLOBOCAN, el cáncer cervical es el cuarto cáncer más común en las mujeres, con un estimado para el año 2012 de 528.000 nuevos casos a nivel mundial, 83,000 para los países desarrollados y 445,000 para las regiones menos desarrolladas (Cuadro 1)².

Cuadro 1: Número de casos de incidencia y mortalidad de Cáncer cervical, 2012.

	Casos (miles)	Muertes (miles)	5-años prev. (miles)
Mundo	528	266	1547
Regiones más desarrolladas	83	36	289
Regiones menos desarrolladas	445	230	1258
WHO Región de África (AFRO)	92	57	236
WHO Región de América (PAHO)	83	36	279
WHO Región del Mediterráneo Oriental (EMRO)	15	8	42
WHO Región de Europa (EURO)	67	28	225
WHO Región de Asia Sudoriental (SEARO)	175	94	465
WHO Región del Pacífico Occidental (WPRO)	94	43	299
Afiliados IARC (24 países)	206	103	595
Estados Unidos de América	13	7	47
China	62	30	190
India	123	67	309
Unión Europea (EU-28)	34	13	115

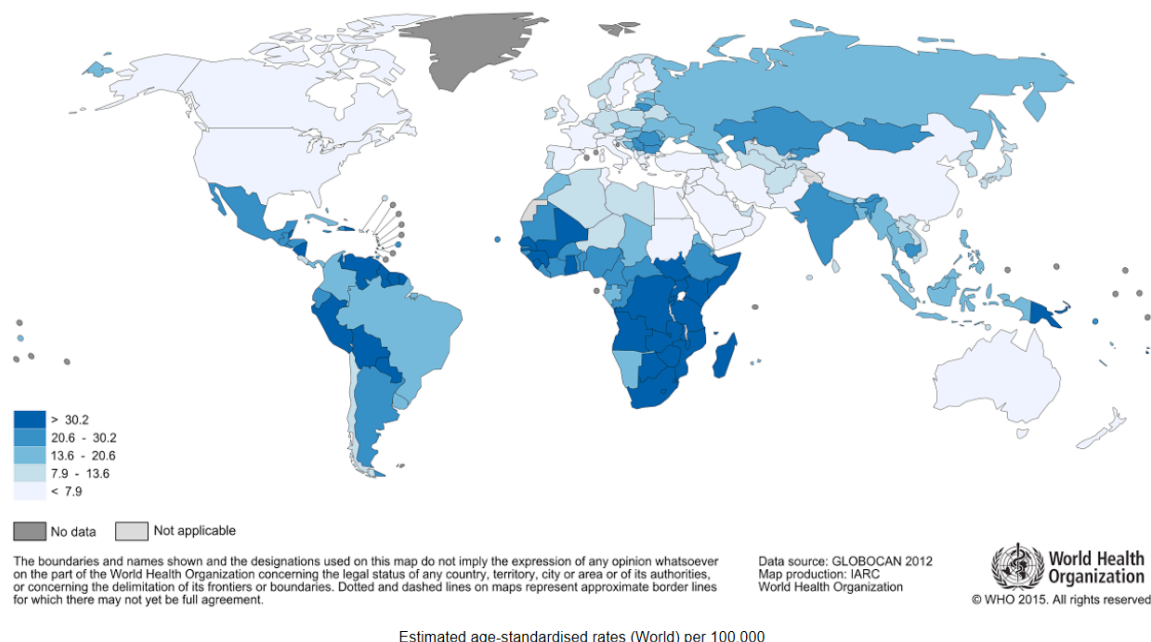
Fuente: GLOBOCAN 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Una gran mayoría (alrededor del 85%) de la carga mundial se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos. Las regiones de alto riesgo, tienen una incidencia estimada de más de 30 casos por 100,000

mujeres, en éstas regiones se incluyen el este de África con un 42.7, Melanesia con 33.3, Sur de África con 31.5 y Oriente con un 30.6. Las tasas de menor incidencia las tiene Australia/Nueva Zelanda con un 5.5 y Asia occidental con un 4.4. (Grafico 1)².

Gráfico 1: Incidencia mundial estimada de cáncer cervical para el año 2012.

▲ Estimated Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2012



Fuente: GLOBOCAN 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Un estudio realizado por el Institut Català d'Oncologia, publicado por el Centro de Información de VPH y cáncer (ICO), el cual cabe mencionar que tiene acuerdos con el Laboratorio de Biología de la Universidad Dr. José Matías Delgado, en la cual se está llevando a cabo la presente investigación; reporta que mundialmente de manera anual se producen alrededor de 527,624 casos nuevos; en Centro América alrededor de 18,792 casos y en El Salvador 823 casos nuevos con una tasa de incidencia de 15.1, 23.1 y 25 por cada 100,000 mujeres, respectivamente (Cuadro 2)¹.

Cuadro 2: Incidencia del cáncer cervical a nivel mundial, Centroamérica y El Salvador, estimaciones para 2012, última actualización Julio 2014.

Indicator	El Salvador	Central America	World
Annual number of new cancer cases	823	18,792	527,624
Crude incidence rate ^a	25.0	23.1	15.1
Age-standardized incidence rate ^a	24.8	23.5	14.0
Cumulative risk (%) at 75 years old ^b	2.2	2.3	1.4

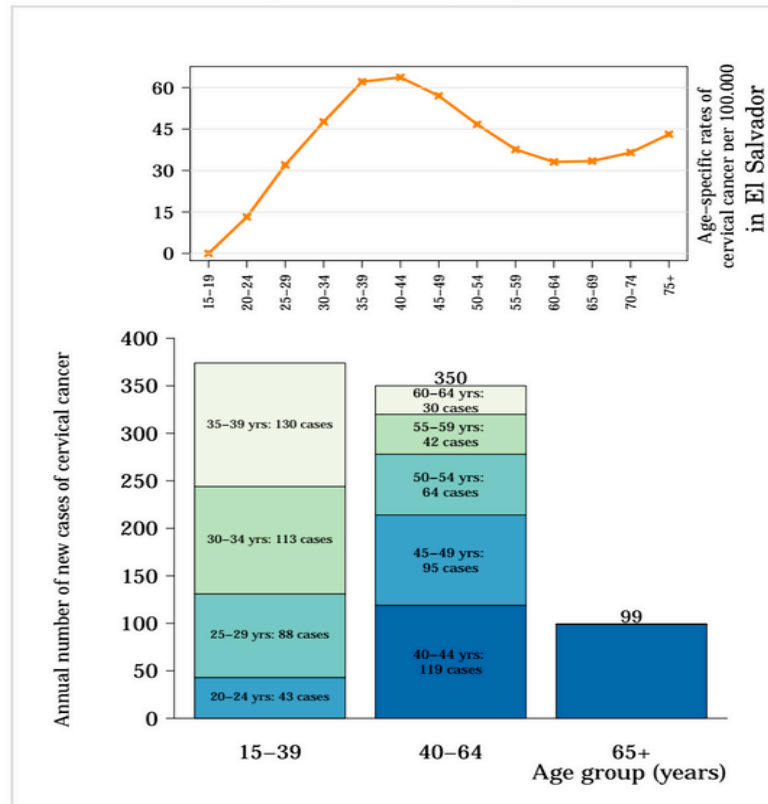
^aRates per 100,000 women per year.

^b Cumulative risk (incidence) is the probability or risk of individuals getting from the disease during ages 0-74 years. For cancer, it is expressed as the % of new born children who would be expected to develop from a particular cancer before the age of 75 if they had the rates of cancer observed in the period in the absence of competing causes.

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

Según los últimos datos publicados por la ACS (American Cancer Society) en el año 2015, el cáncer cervical tiende a ocurrir en la mediana edad⁵. La mayoría de los casos se encuentran en las mujeres menores de 50 años y rara vez se desarrolla en mujeres menores de 20 años. Muchas mujeres mayores no se dan cuenta de que el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino sigue presente a medida que envejecen, pues más del 15% de los casos de cáncer de cuello uterino se encuentran en mujeres de más de 65 años⁷. (Gráfico 2¹).

Gráfico 2: Número anual de nuevos casos de cáncer en cuello uterino de acuerdo a la edad en El Salvador, estimaciones para 2012.



Rates per 100,000 women per year.

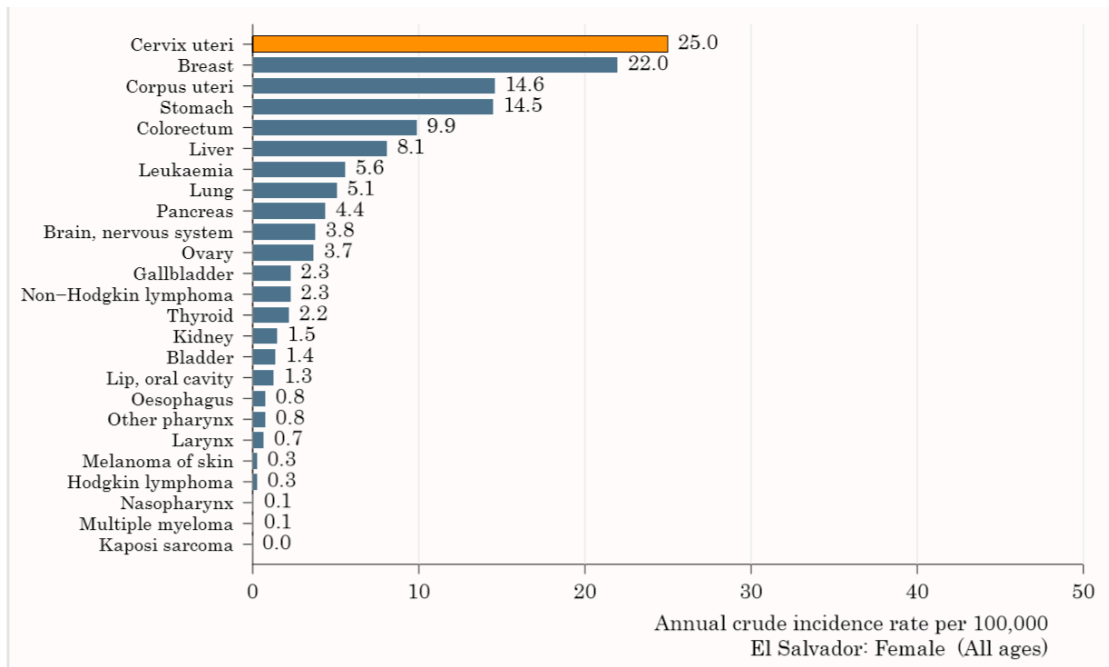
Data sources:

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/01/2014. For specific estimation methodology refer to http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

El cáncer cervicouterino se ubica como la primera causa de todos los tipos de cáncer en El Salvador con 25 casos por cada 100,000 mujeres, comparado con el de mama con un 22 por cada 100,000 (Gráfico 3), siendo el rango de edad de 15 a 44 años, el más afectado para el país¹.

Gráfico 3: Comparación de la incidencia del cáncer cervical con otros tipos de cáncer en mujeres de todas la edades en El Salvador, estimaciones para 2012, última actualización Julio 2014.

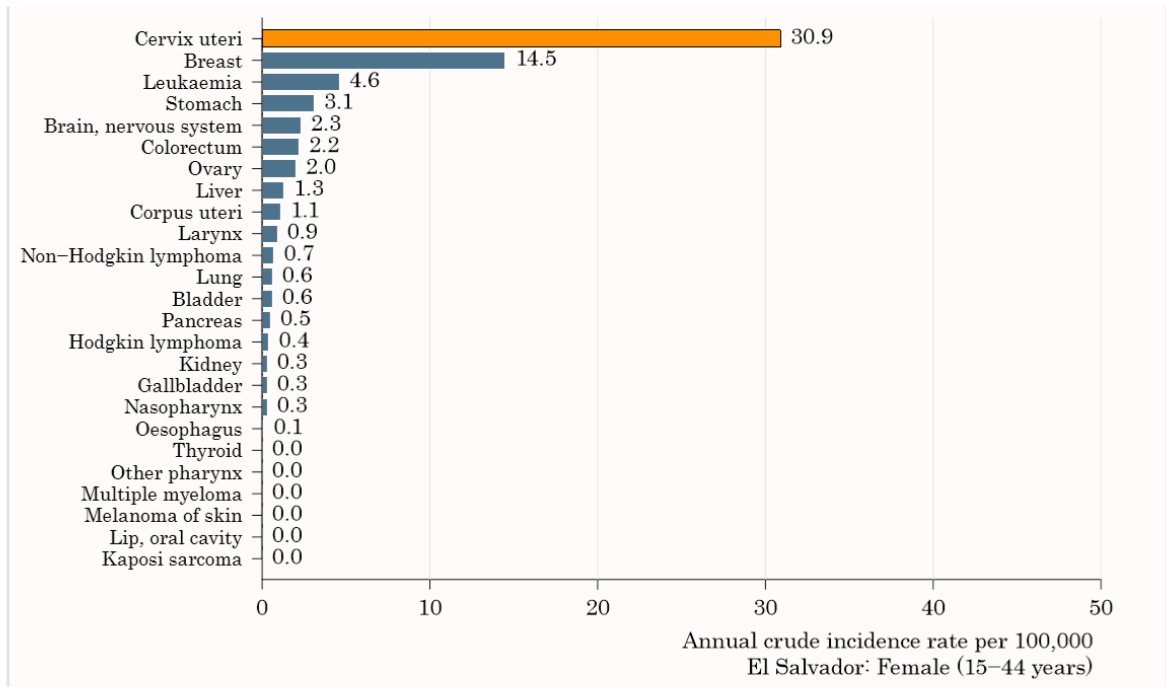


Cancer of the colorectum: Includes anal cancer (C21).
 Kaposi Sarcoma: Includes B21.0 (HIV disease resulting in Kaposi sarcoma).
 Non-Hodgkin lymphoma: Includes HIV disease resulting in malignant neoplasms (B21).

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

Así mismo se reporta que El Salvador cuenta con mujeres mayores de 15 años (241 millones de mujeres en éste rango de edad hasta el año 2015), las cuales están en riesgo de presentar cáncer cervical, reportándose 30.9 casos por cada 100,000 mujeres, comparado con el de mama con un 14.5 por cada 100,000 (Gráfico 4)¹.

Gráfico 4: Comparación de la incidencia del cáncer cervical con otros tipos de cáncer en mujeres de 15 a 44 años en El Salvador, estimaciones para 2012, última actualización Julio 2014.



Cancer of the colorectum: Includes anal cancer (C21).
Kaposi Sarcoma: Includes B21.0 (HIV disease resulting in Kaposi sarcoma).
Non-Hodgkin lymphoma: Includes HIV disease resulting in malignant neoplasms (B21).

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

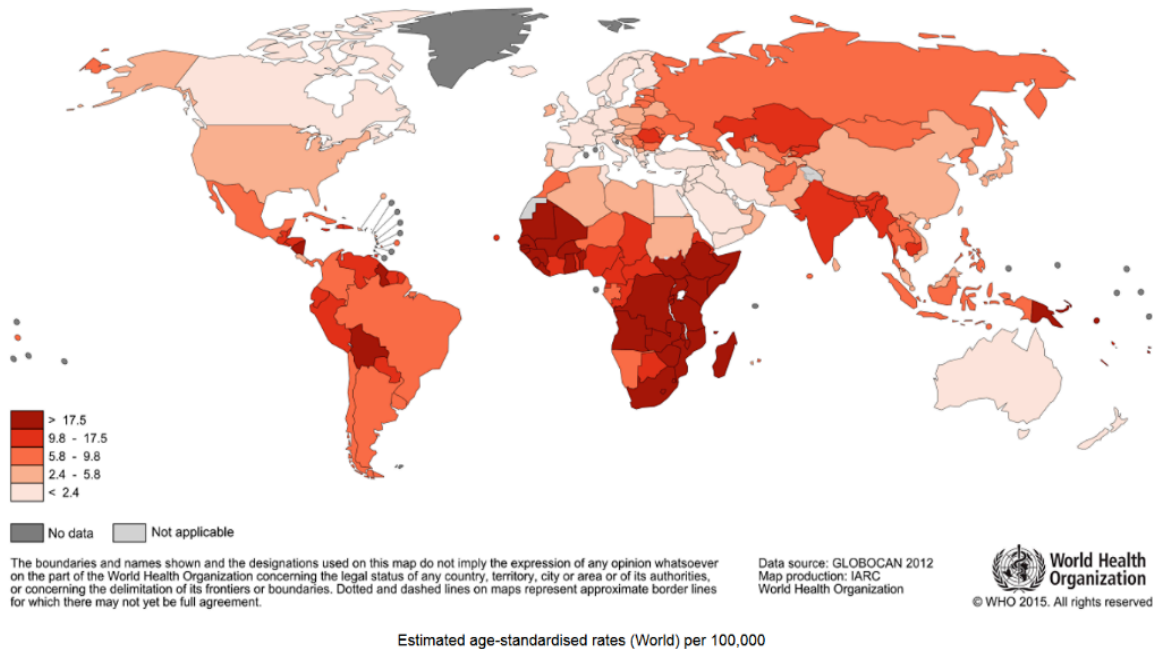
2.2 Mortalidad: Situación del cáncer de cérvix a nivel mundial, países centrales, periféricos y El Salvador

Según GLOBOCAN, para el año 2012, se estimaron 266.000 muertes por cáncer de cuello uterino en todo el mundo, lo cual constituye un 7.5% de todas las muertes por cáncer en mujeres y nueve de cada diez (87%) muertes por cáncer cervical se producen en las regiones menos desarrolladas. La mortalidad varía 18 veces entre las diferentes regiones del

mundo, con tasas que van desde menos de 2 por cada 100.000 en Asia Occidental, Europa Occidental y Australia/Nueva Zelanda a más de 20 por 100.000, en Melanesia (20.6), Oriente (22.2) y Este de África (27.6) (Grafico 5)².

Gráfico 5: Mortalidad mundial estimada de cáncer cervical para el año 2012.

▲ **Estimated Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2012**



Fuente: GLOBOCAN 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Por otra parte según datos de ICO, a nivel mundial se producen alrededor de 265,653 muertes; en Centro América alrededor de 6,937 muertes y en El Salvador 388 muertes; con una tasa de incidencia de 6.8, 8.9 y 11.9 por cada 100,000 mujeres, respectivamente (Cuadro 3)¹.

Cuadro 3: Mortalidad del Cáncer cervical a nivel mundial, Centroamérica y El Salvador, estimaciones para 2012, última actualización Julio 2014.

Indicator	El Salvador	Central America	World
Annual number of deaths	388	6,937	265,653
Crude mortality rate ^a	11.8	8.5	7.6
Age-standardized mortality rate ^a	11.9	8.9	6.8
Cumulative risk (%) at 75 years old ^b	1.2	1.0	0.8

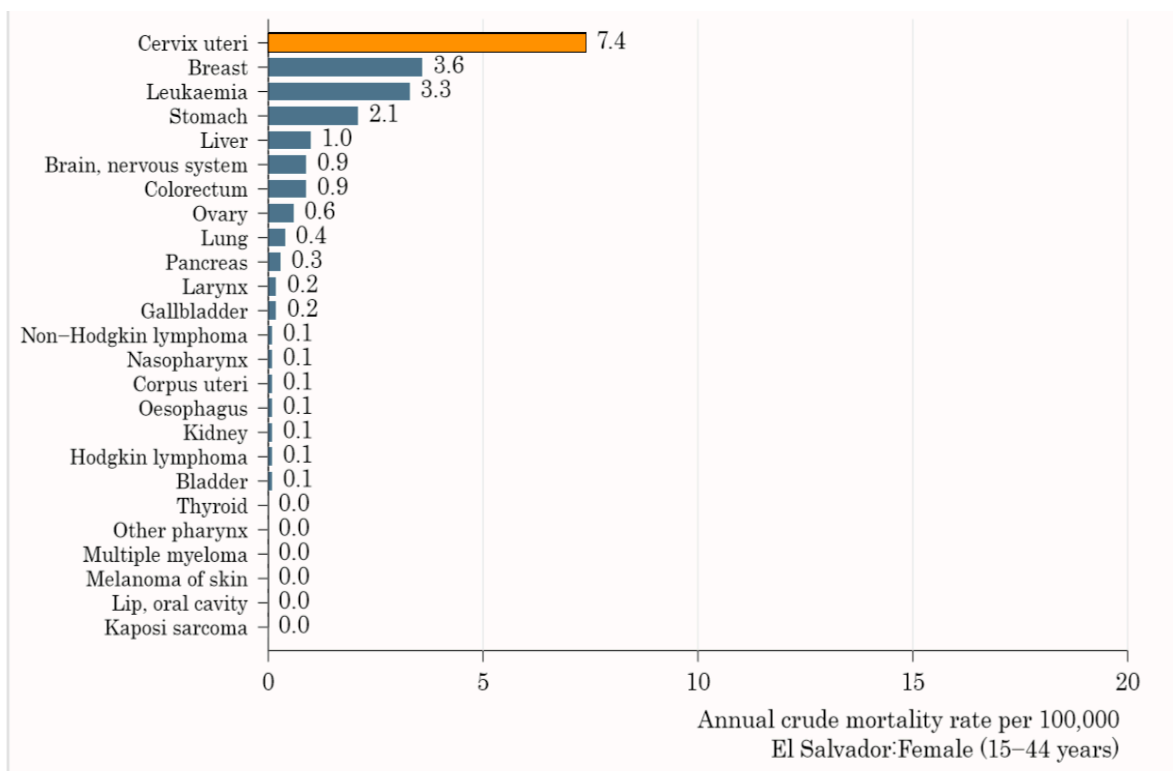
^aRates per 100,000 women per year.

^bCumulative risk (mortality) is the probability or risk of individuals dying from the disease during ages 0-74 years. For cancer, it is expressed as the % of new born children who would be expected to die from a particular cancer before the age of 75 if they had the rates of cancer observed in the period in the absence of competing causes.

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

El cáncer cervicouterino se ubica como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres salvadoreñas de 15 a 44 años en El Salvador, seguido del cáncer de mama y leucemia (Grafico 6)¹.

Gráfico 6: Comparación de la mortalidad por cáncer cervical, con otros tipos de muertes por cáncer en mujeres de 15 a 44 años en El Salvador, estimaciones para 2012, última actualización Julio 2014.

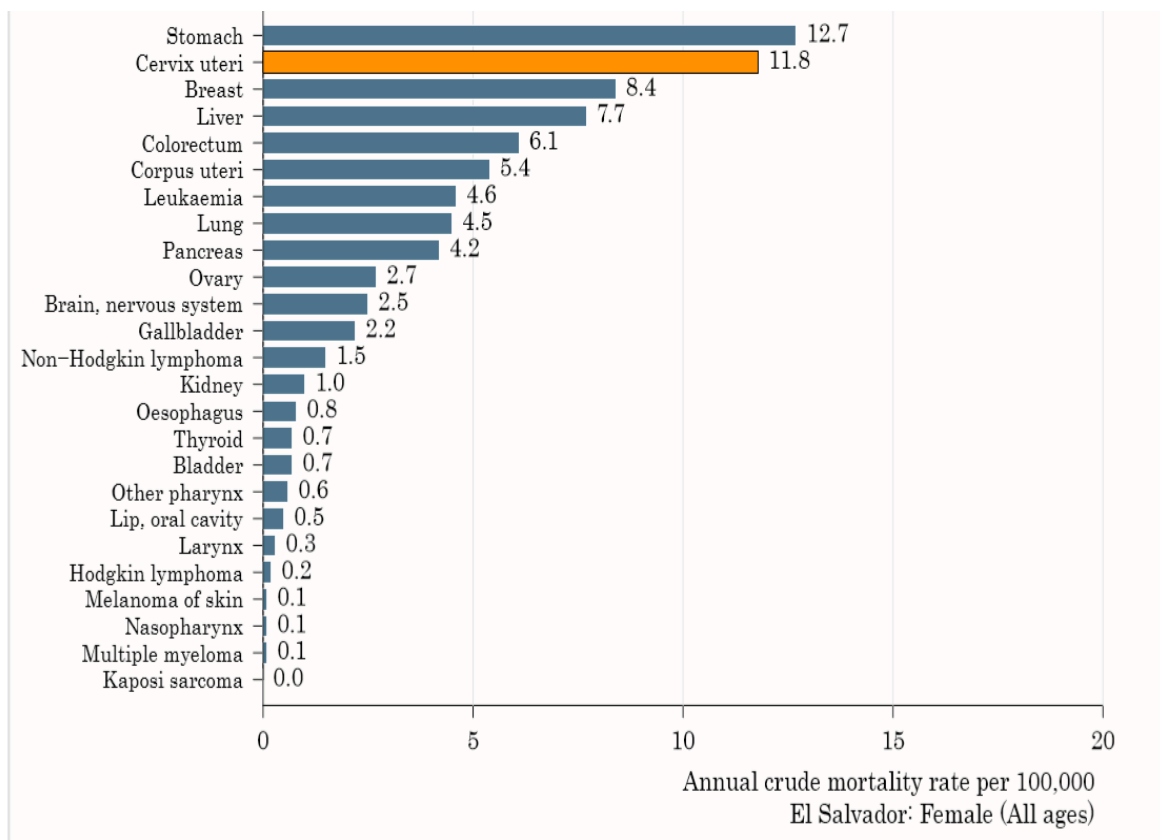


Cancer of the colorectum: Includes anal cancer (C21).
 Kaposi Sarcoma: Includes B21.0 (HIV disease resulting in Kaposi sarcoma).
 Non-Hodgkin lymphoma: Includes HIV disease resulting in malignant neoplasms (B21).

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf>.

Para el 2012, ICO ubicaba el cáncer de cérvix, como la segunda causa de muerte en mujeres con cáncer, con una tasa del 11.8 por cada 100,000 con respecto a otros tipos de cáncer en mujeres de todas las edades (Gráfico 7)¹.

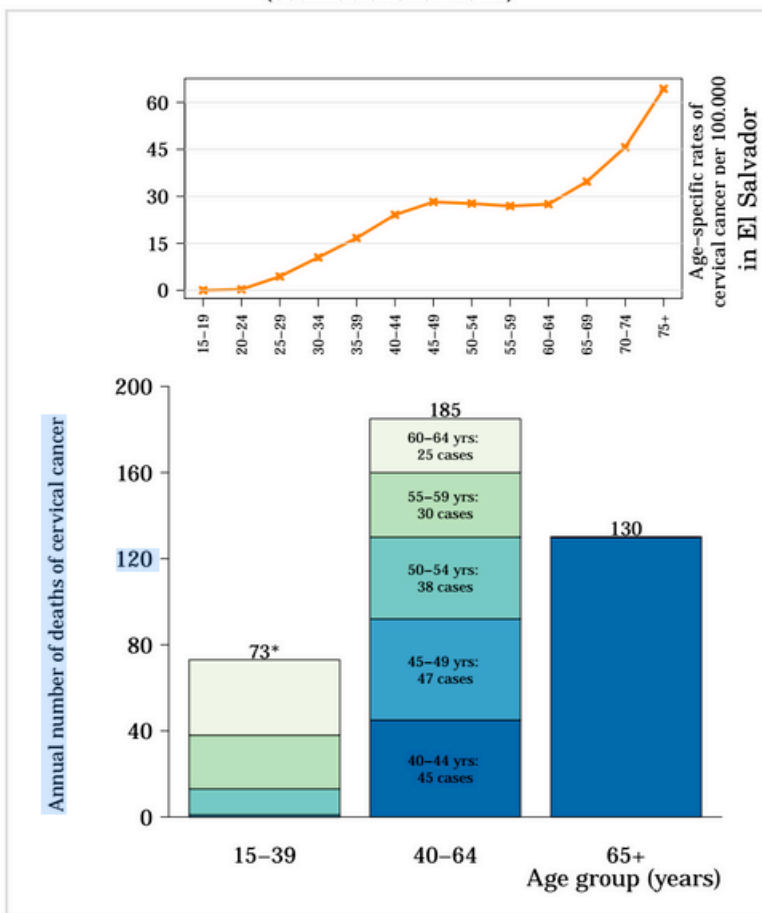
Gráfico 7: Comparación de la mortalidad del cáncer cervical con otros tipos de cáncer en mujeres de todas la edades en El Salvador, estimaciones para 2012, última actualización Julio 2014.



Cancer of the colorectum: Includes anal cancer (C21).
Kaposi Sarcoma: Includes B21.0 (HIV disease resulting in Kaposi sarcoma).
Non-Hodgkin lymphoma: Includes HIV disease resulting in malignant neoplasms (B21).

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

Gráfico 8: Número anual de defunciones y tasas de mortalidad de cáncer de cuello uterino en El Salvador de acuerdo a la edad, estimaciones para 2012, última actualización Julio 2014.



* 15-19 yrs: 0 cases. 20-24 yrs: 1 cases. 25-29 yrs: 12 cases. 30-34 yrs: 25 cases. 35-39 yrs: 35 cases.
 Rates per 100,000 women per year.
 Data sources:
 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>; accessed on 15/01/2014.
 For specific estimation methodology refer to http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx

Fuente: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador. Summary Report 2015-03-20. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

Se evidencia que la tasa de mortalidad del cáncer de cuello uterino aumenta progresivamente de acuerdo con la edad y a su vez las estadísticas revelan que la mayoría de muertes se produce en el rango de edad de 40 a 64 años con 185 muertes anuales, seguido por mujeres de 65 años y finalmente las mujeres de 15 a 39 años, siendo las primeras el grupo más afectado (Grafico 8)¹.

3. FACTORES DE RIESGO

Según la Asociación Americana del Cáncer, un factor de riesgo es cualquier cosa que cambia la probabilidad de contraer una enfermedad, como el cáncer⁷. Los diferentes tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. La mayoría de mujeres que desarrollan cáncer cervical, tienden a tener uno o más factores identificables los cuales incrementan el riesgo⁹.

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer cervicouterino se clasifican en directos e indirectos; así tenemos que el tipo de virus del papiloma humano con que se infecten estas pacientes es el factor directo para generar el cáncer invasor; mientras que el número de compañeros sexuales, la edad del primer coito, el primer embarazo antes de los 17 años, múltiples embarazos a término, un embarazo a corta edad, el tabaquismo en forma crónica, el tipo de anticonceptivos utilizado, los factores socioeconómicos y culturales, los antecedentes familiares de cáncer de cérvix y las enfermedades de transmisión sexual son los factores indirectos para el desarrollo de la displasia cervical⁶.

3.1 Factores de acuerdo con la infección por VPH

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH¹¹. Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente (alrededor del 90%), persistiendo solo en una pequeña fracción de las mujeres¹². Es este

grupo mujeres crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones precancerosas del tracto anogenital¹³.

Según la Asociación Americana de Cáncer, el factor de riesgo más importante para desarrollar eventualmente el cáncer de cuello uterino es la infección por el virus del papiloma humano (VPH)⁷. Este virus pertenece a la familia *Papillomaviridae*, capaz de infectar células epiteliales¹⁴.

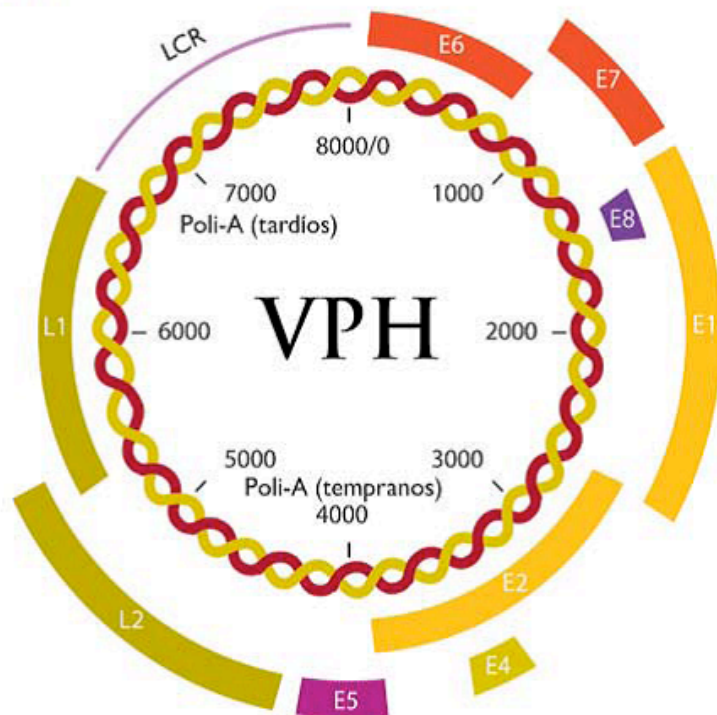
Los papilomavirus son virus pequeños, sin envoltura, icosaédricas de ADN que se replican en el núcleo de las células epiteliales escamosas; sus partículas consisten en una sola molécula de ADN circular de doble cadena contenido dentro de una capa de proteína esférica, o de la cápside. La cápside se compone de dos proteínas estructurales. La proteína mayor de la cápside (L1) que representa aproximadamente el 80% de la proteína viral total y una proteína menor llamada (L2)¹⁵ Figura 1¹⁶.

Figura 1. Organización del genoma de VPH

ORGANIZACIÓN DEL GENOMA DE VPH

El genoma del VPH es una molécula de ADN circular de doble cadena. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región temprana, que contiene a los genes E1 a E8; y la región tardía que contiene a los genes L1 y L2, los cuales constituyen la cápside. Con el permiso de impresión y modificación por parte de Taylor & Francis Books (UK).

Fuente:
The Health's Professional's HPV HAND-BOOK, I: Human papillomavirus and cervical cancer. 2004. The European Consortium for Cervical Cancer education. Taylor & Francis Group



Fuente: López A.; Lizano M. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología* 1 (2006): 31-55. Disponible en la web: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1172193073.pdf>

Existen varios genotipos de VPH, pero de acuerdo con la literatura, pueden clasificarse de tres grandes formas, así: genotipos de VPH de alto riesgo, genotipos de VPH de riesgo intermedio y genotipos de VPH de bajo riesgo.

- Los genotipos de VPH de alto riesgo son: 16, 18, 31 y 45
- Los genotipos riesgo intermedio son: 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 y 68¹⁷
- Los genotipos bajo riesgo son: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 69, 70, 83 y 84¹⁸

El VPH-53 se define como un tipo de alto riesgo "probable", actualmente es reconocido como uno de los cuatro genotipos "emergentes", con un posible papel en la oncogénesis. La infección por VPH-53 se ha reportado en 1.2% a 16.2% de las mujeres con citología de alto grado, pero nunca en pacientes con cáncer cervical¹⁰.

Los tipos de VPH 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de todos los casos de cáncer cervical a nivel mundial, con un estimado de 65 a 72% para las regiones en vías de desarrollo y un 72 a 77% en las regiones desarrolladas. Clifford y Franceschi describen éstos dos genotipos mencionados, se encuentran en aproximadamente en un 41 a 67% de las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (LEIAG), en un 16 a 32% de las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (LEIBG) y en un 6 a 27% en las Células Escamosas Atípicas de Significado No Determinado (ASCUS)¹⁹.

Después de VPH 16 y 18, los seis tipos de VPH más comunes son los mismos en todas las regiones del mundo, a saber: 31, 33, 35, 45, 52 y 58; estos representan un 20% adicional de los cánceres cervicales en todo el mundo¹⁹.

En El Salvador, en el año 2013, se realizó una investigación, en la cual se estudió una población de 50 mujeres utilizando el método de tamizaje con Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Los resultados demostraron que el 31% de mujeres (14/45 casos) eran positivas a VPH 16; el 16% (7/45 casos) positivas a VPH 18 y el 2% (1/45 casos) positivas a una co-infección entre VPH 16 y VPH 18. A su vez, se muestra que estos genotipos se encuentran principalmente en pacientes con NIC 2 y Carcinomas de Células Escamosas⁸.

Según el estudio realizado por el Institut Català d'Oncologia (última actualización en agosto de 2013) reporta que el VPH es una causa necesaria del cáncer de cuello uterino, pero no es una causa suficiente puesto que otros factores son necesarios para la progresión de la infección, por lo cual, podemos dividir los diversos factores de riesgo de la siguiente manera: factores de acuerdo con la conducta sexual, relacionados con la reproducción, métodos anticonceptivos, factores psicosociales, asociados con la calidad de la atención, asociados con la dieta, antecedentes familiares y asociados con enfermedades de transmisión sexual¹.

3.2 Factores de acuerdo con la conducta sexual

A. Número de compañeros sexuales

Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH. Según investigaciones en EEUU, la infección por VPH fue 5.77 veces más probable para las mujeres con más de 11 parejas sexuales en comparación con las mujeres con 0-1 parejas²⁰; así mismo en Serbia se realizó un estudio en el cual se reporta que la prueba de Papanicolaou reporta mayor probabilidad de displasia cervical en las mujeres con mayor número de las parejas sexuales y una mayor probabilidad de lesión maligna en las mujeres con más de 4 parejas sexuales²¹. De acuerdo con datos de un estudio realizado en El Salvador, no se logró relacionar el cáncer cervicouterino con el número de compañeros sexuales, puesto que solo el 2% de las infectadas refiere haber tenido entre 9 y 10 parejas sexuales⁸.

B. Edad del primer coito

Se ha demostrado que en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor²². El inicio temprano de las relaciones sexuales implica la aparición de múltiples compañeros sexuales. Por lo que el riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos, es 2.4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años¹⁹; es por lo anterior que estudios reportan que una prevalencia de VPH es de 56.1% en el grupo de edad de 18-24 años²⁰. De acuerdo con datos de un estudio realizado en El Salvador, se reporta que un 58% de los casos se presentan en mujeres entre las edades de 16 a 20 años de edad⁸.

3.3 Factores relacionados con la reproducción

A. Primer embarazo a término antes de los 17 años

El riesgo de cáncer de cuello uterino entre las mujeres con un primer embarazo a término antes de los 17 años, es de un 77% mayor en comparación con las que cursan con su primer embarazo a los 25 años o más; así mismo estudios reportan que la asociación de la edad con el primer embarazo a término se limita a carcinoma de células escamosas, sin asociación con el adenocarcinoma. Sin embargo, los autores parecen no dar mayor importancia a esto último²³. Un meta-análisis realizado por la Universidad Shandong en China, reportó que existe un aumento significativo del riesgo de infección por VPH en las mujeres embarazadas, especialmente para las de menores de 25 años ya que éstas mujeres

son más susceptibles a la infección por el VPH²⁴. En El Salvador, la última actualización llevada a cabo por el Instituto Catalán de Oncología (ICO), muestra que 67 de cada 1,000 mujeres menores de 15 a 19 años cursan con un embarazo a término¹.

B. Múltiples embarazos a término

Un meta-análisis demostró que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumenta en un 15% en mujeres que han cursado con 1 embarazo a término en comparación con aquellas que no han vivido dicho evento; por otra parte, en mujeres con 7 o más embarazos a término, se demostró que el riesgo aumenta en un 64%, pero la asociación con la paridad se limita a carcinoma de células escamosas, sin asociación para el adenocarcinoma²³. Un estudio de tipo retrospectivo realizado en Hong Kong, China, reporta que las tasas de resultados de la prueba de Papanicolaou anormales, aumentaron para las mujeres con un mayor número de embarazos a término. Las tasas para las mujeres con cero, uno, dos, tres y cuatro embarazos fueron de 3.1%, 3.2%, 4.1%, 4.5% y 5.6%, respectivamente²⁵. Finalmente, otro estudio reportó que la prevalencia global de VPH en las mujeres embarazadas y no embarazadas de la misma edad fue de 12-25% y de 16-82%, respectivamente²⁴. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

C. Partos vaginales

Las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que tuvieron partos exclusivamente por cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello en el momento del parto.

Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto, por lo que es un punto bastante controvertido. En un Hospital de China, en el período de 2006 a 2010, se realizaron citologías de base líquida a mujeres embarazadas, en las cuales se reportaron muchos cambios citológicos cervicales relacionados con el embarazo; pero, posteriormente se reporta que la tasa de regresión fue 72,3% (321/444 mujeres) en los 3 meses post-parto²⁶.

3.4 Factores Ambientales

A. Tabaquismo

El consumo de tabaco está clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) como causa de cáncer de cuello uterino²⁷. El cigarro en general está compuesto aproximadamente de 4,000 sustancias tóxicas, de las cuales, 40 son cancerígenas para el ser humano. Entre éstas están el arsénico, butano, amoníaco, cianuro, metano, alquitrán y nicotina, por mencionar algunos. Entre las sustancias mencionadas, la nicotina es eliminada a través del moco cervical, causando problemas a nivel vaginal⁷. Dado que el consumo de tabaco se ha establecido como un factor de riesgo en la carcinogénesis cervical, y que la nicotina y sus derivados se concentran en el moco cervical, los receptores nicotínicos de la acetilcolina se denominan como cofactores moleculares de la carcinogénesis cervical virus del papiloma humano²⁸. El riesgo de cáncer cervicouterino es mayor en los fumadores activos, ya que son más propensos a la progresión de la infección por VPH²⁹. Un meta-análisis demostró que el riesgo para desarrollar el carcinoma de células escamosas aumenta 1.5 veces más en las mujeres fumadoras; el riesgo de carcinoma in situ es también mayor en las fumadoras activas que en las fumadoras inactivas, con un 83% y

32% respectivamente; y que el adenocarcinoma no está asociado con éste factor de riesgo. Finalmente, se reportó que el riesgo de cáncer cervical es 73% mayor en fumadoras pasivas que en las que nunca han estado expuestas al humo del tabaco³⁰. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

3.5 Factores relacionados con métodos anticonceptivos

A. Uso prolongado de anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas)

Hay evidencia de que tomar anticonceptivos orales (ACO) durante mucho tiempo aumenta el riesgo de cáncer cervicouterino. Las investigaciones indican que hay una relación potencial a largo plazo entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y la aparición de cáncer cervicouterino. En un estudio multicéntrico realizado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), se encontró que el uso de anticonceptivos orales por menos de cinco años no se relacionaba con la presencia de cáncer de cervicouterino y además, se ha evidenciado que este riesgo disminuye posteriormente al suspender su uso. El uso continuo por 10 años de ACO en edades promedio entre los 20 a 30 años, aumenta la incidencia de cancer cervicouterino para la edad de 50 años desde 7.3 – 8.3 por cada 1,000 mujeres en países sub-desarrollados y una incidencia de 3.8 – 4.5 por cada 1,000 mujeres en países desarrollados³¹. Por esto, se concluye que el riesgo se aumenta en las pacientes que los usan entre 5, 10 o más años; sin embargo, en mujeres que suspendieron su uso hace más de 10 años o nunca han hecho uso de éstos, el riesgo se mantuvo bajo³².

En El Salvador, la última actualización llevada a cabo por el Instituto Catalán de Oncología (ICO), muestra un porcentaje de mujeres que utilizan anticoncepción hormonal.

Para Agosto del 2013, el 28.1% de mujeres entre 15 a 44 años, casadas o en unión libre, utilizan anticonceptivos hormonales (ACO, inyectables o implantes)¹. Como se ha descrito anteriormente, este es un cofactor importante, junto con la presencia del VPH, para el desarrollo del cáncer cervicouterino. Sin embargo, no se ha llevado a cabo un estudio de mayor significancia epidemiológica con respecto a esta relación.

B. Uso de dispositivos intrauterinos (DIU)

Un estudio demostró en las mujeres que alguna vez habían usado un dispositivo intrauterino (DIU) tenían un riesgo inferior de cáncer cervical. El efecto sobre el riesgo fue visto aún en las mujeres que tenían un DIU durante menos de un año, y el efecto protector permaneció después de que éste fue retirado⁷.

C. Métodos de barrera

Tanto el condón, como el diafragma y hasta los espermicidas han mostrado que disminuyen la posibilidad de cáncer cervicouterino, al parecer por su efecto sobre la transmisión del VPH³³. En la Universidad de Copenhagen se realizó un estudio longitudinal en el cual se analizaron 384 revisiones; de éstos, cuatro estudios mostraron un efecto estadísticamente significativo de protección de uso consistente del condón sobre la infección por el VPH y en la regresión de la neoplasia cervical; mientras que otros cuatro estudios demostraron también un efecto protector, aunque no fue estadísticamente significativo. En conclusión, parece que el condón es el mejor método de barrera que ofrece una protección significativa para evitar la infección con VPH y el posible desarrollo de cáncer cervicouterino³³. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

3.6 Factores Psicosociales

A. Condición socioeconómica y cultural

Según la Asociación Americana del Cáncer, las minorías raciales y étnicas así como los grupos carentes de servicios médicos, son más propensos a desarrollar cáncer y llegar a la muerte por déficit de tratamiento. Es por lo anterior que las mujeres latinas tienen el doble de la tasa de incidencia de cáncer cervicouterino y una tasa de mortalidad de 50% mayor en comparación con las mujeres blancas no hispanas³⁴. Este aumento en la tasa de mortalidad, se ha atribuido a la menor tasa de detección y seguimiento inadecuado después de las pruebas de Papanicolaou anormales³⁴. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

B. Educación en salud

Un estudio financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIAID, por sus siglas en inglés) demuestra que los conocimientos básicos de la mayoría de jóvenes en estudio era bajo, pero a menudo éstas crecen, el conocimiento mejora con el tiempo. Sólo la mitad de jóvenes desarrollaron las percepciones de riesgo exactas sobre otras Infecciones de Transmisión Sexual en 30 meses y se evidenció que tanto los médicos y los medios de comunicación no parecían influir lo suficiente en los conocimientos y la percepción del riesgo en ellas²⁵. Por otra parte, en la Universidad de Lagos en Nigeria, se desarrolló un estudio transversal con estudiantes de medicina en el cual se demostró que la mayoría de encuestados eran conscientes de cáncer cervical (95,4%), el VPH (85,4%) y la vacunación

contra el VPH (69,3%) y la fuente más común de información fue la enseñanza escolar³⁵. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

3.7 Factores asociados con la calidad de la atención en salud

La calidad de atención en los servicios de salud varía de acuerdo al desarrollo de cada país, en países desarrollados donde hay una mayor cobertura, el 80% de los casos de lesiones que afectan el cuello uterino son detectados como neoplasia intraepitelial, lo cual indica los altos estándares de calidad en los programas de detección temprana.

La incidencia de cáncer cervicouterino es mayor en las mujeres de los países más pobres, debido principalmente a una disparidad en el acceso a los servicios de salud³⁶. En México se realizó un estudio transversal para observar la repercusión de la enfermedad en quienes tienen limitaciones de acceso al servicio de salud y proponer actividades específicas de prevención primaria, en dicho estudio se consideró que en la accesibilidad de los servicios de salud deben tomarse en cuenta dos elementos básicos: el físico y el social. El primero se relaciona con la distancia geográfica que separa al usuario del punto de servicio y el segundo implica las condiciones del usuario: ingreso económico, educación, valores culturales y creencias³⁷.

3.8 Factores Familiares

A. Antecedentes familiares de cáncer cervicouterino

Un estudio de cohorte demostró que el riesgo para desarrollar carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma es de 74-80% y 39-69% respectivamente, siendo mayor en las mujeres con un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) en comparación con la población general. Esto probablemente refleja que existen factores de riesgo genéticos ambientales compartidos³⁸. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

3.9 Factores asociados con enfermedades de transmisión sexual (ETS)

A. Inmunosupresión (VIH)

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) como causa que predispone al cáncer cervicouterino²⁷. El VIH daña el sistema inmunológico aumentando la vulnerabilidad de infección en las mujeres⁷. En un estudio realizado a 57 mujeres VIH positivas en la Universidad de Sassari, Italia, se les tomó una muestra cervical para buscar ADN de genotipos de alto riesgo de VPH con el Test de Captura Híbrida 2. Se encontraron 19 casos positivos para ADN de VPH (33.33%), de los cuales, 3 casos positivos para genotipos VPH de bajo riesgo (14%) y 16 casos positivos para genotipos VPH de alto/intermedio riesgo (28.1%). Estos datos demuestran que existe una alta persistencia subclínica de infección por VPH en pacientes VIH positivas³⁹.

En El Salvador, la última actualización llevada a cabo por el Instituto Catalán de Oncología (ICO), muestra para Agosto del 2013 que el 0.3% de jóvenes entre los 15 y 24 años presentan VIH con una población de 9,800 mujeres mayores de 15 años quienes lo presentan; un 11% de hombres son homosexuales y finalmente, se estima que anualmente se obtienen 2,400 muertes por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en adultos y niños¹. Por tanto, como se ha descrito anteriormente, este es un cofactor importante, junto con la presencia del VPH, para el desarrollo del cáncer cervicouterino. Sin embargo, no se ha llevado a cabo un estudio de mayor significancia epidemiológica con respecto a esta relación.

B. Infección por Clamidia

Chlamydia trachomatis es la más común de las infecciones de transmisión sexual de origen bacteriano y se ha asociado como cofactor en el establecimiento del VPH y el desarrollo del cáncer cervicouterino en muchos estudios poblacionales y de casos y controles⁴⁰. El sistema inmune es incapaz de erradicar la infección debido a la inmunosupresión⁴¹. Algunos estudios reportan un mayor riesgo de cáncer cervicouterino en las mujeres cuyos resultados de pruebas sanguíneas muestran evidencia de infección previa o actual por *C. trachomatis* (en comparación con las mujeres que tienen resultados normales) a excepción de mujeres con adenocarcinoma, el cual no muestra asociación con ésta ITS⁴². En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

C. Infección por Virus Herpes Zoster

Se ha investigado extensamente si existe una relación con el virus del papiloma humano (VPH) y el virus del herpes simple (VHS) en la historia natural del cáncer de cérvix⁴⁵. En un análisis de varios estudios, se ha demostrado que la infección por el VHS-2 genital por sí sola no es un factor determinante en el desarrollo del cáncer de cérvix. Sin embargo, la presencia del VHS-2 sí aumenta significativamente la carga viral del VPH, principalmente el genotipo 16; como consecuencia de esto, existe una alta probabilidad de desarrollar una neoplasia cervical. Por esto, se ha evidenciado que una co-infección por parte de ambos virus puede aumentar la incidencia del cáncer de cérvix⁴⁵. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

D. Infección por Sífilis

La Sífilis es una infección sistémica y crónica, causada por el *Treponema pallidum*, generalmente se trasmite por contacto sexual y clínicamente se caracteriza por episodios de enfermedad activa, interrumpidos por lapsos de latencia⁴⁶. De acuerdo con varios estudios, el adquirir cualquier enfermedad de transmisión sexual (como clamidia, herpes, gonorrea ó sífilis) aumenta el riesgo de cáncer cervical en cualquier mujer⁴⁷, pero no se ha establecido una relación causal directa⁸². Muchas veces surge la pregunta que si la sífilis podría causar cáncer cervical; la respuesta es no, pero la inflamación crónica sí podría⁴⁸. Según estudios realizados en la India, se ha reportado un caso de cervicitis sífilítica, el cual se considera un evento raro en el que se observan lesiones en cérvix que simulan cáncer cervical⁴⁹. Dicha inflamación puede explicarse por la secreción de varios tipos de citoquinas durante las diferentes etapas de la sífilis, encontrándose de acuerdo a estudios realizados, que las

células de pacientes sífilíticos, fueron capaces de producir IL-2 (interleucina), interferón, factor de necrosis tumoral, e IL-10, y débilmente IL-6, en la sífilis seronegativos primarios los cuales de acuerdo con la cronicidad, podrían ser un factor causal para el desarrollo de cáncer cervical⁵⁰. En El Salvador, no se ha realizado ningún estudio de investigación en relación con este tema.

4. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Se han identificado muchos genotipos del virus del papiloma humano (VPH) como causantes precursores del cáncer de cérvix, clasificándose en alto riesgo (tipo 16, 18, 31 y 45), riesgo intermedio (33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 y 68)¹⁷ y bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43,44, 54, 55, 57, 69, 70, 83 y 84)¹⁸. Para considerar a estos genotipos del VPH como precursores principales del carcinoma de cérvix, deben de cumplir los criterios de causalidad ya establecidos dentro de la historia natural de dicha patología, los cuales son los siguientes⁴³:

4.1 Intensidad

Según un artículo de revisión sobre epidemiología del cáncer cervicouterino, la intensidad se refiere a la exposición de las células en el cérvix a genotipos de alto riesgo de VPH, los cuales se han vinculado con el carcinoma escamoso, adenoescamoso y/o adenocarcinoma⁴³. En uno de los primeros estudios de casos y controles realizados en 1998, se identificó al genotipo HPV 16 como principal responsable en el carcinoma escamoso (57.1% prevalencia) y al HPV 18 como genotipo principal en los adenocarcinomas (53.8% prevalencia)⁴⁴.

4.2 Consistencia

Para lograr hablar de consistencia, debemos apoyarnos en varios estudios realizados en diferentes poblaciones y diferentes condicionantes, tales como edades, estados socio-

culturales y económicos, entre otros. En los resultados de todo tipo de estudios, siempre se identifican los mismos genotipos del VPH prevalentes en el cáncer cervicouterino⁴⁵.

4.3 Especificidad

Si bien es cierto que la presencia del VPH en la zona de transformación del cérvix es necesaria para que posteriormente se encuentre algún cambio histológico, no es una causa suficiente para el desarrollo del cáncer cervicouterino⁴⁴. Sin embargo, la especificidad se refiere a que se ha logrado evidenciar en diversos estudios que en más del 90% de los casos, el cáncer cervicouterino está relacionado con los genotipos de VPH de alto riesgo⁴⁶.

4.4 Secuencia temporal

En los últimos años se han llevado a cabo muchos estudios de investigación sobre la relación del VPH y el cáncer cervicouterino⁴⁶; principalmente, gracias a estudios de cohorte, se ha logrado detectar una secuencia temporal en la historia natural de esta patología, puesto que se ha identificado que la infección por VPH precede a cualquier tipo de neoplasia⁴⁷.

4.5 Gradiente biológico

Se ha evidenciado que el desarrollo de una neoplasia intraepitelial cervical, NIC2 y NIC3, está altamente relacionada (93% de los casos) con la presencia de una cantidad elevada del VPH 16⁴⁸. Esto permite reconocer la importancia de la cantidad de genotipos de

VPH presentes en células de cérvix y su infección permanente para el desarrollo del cancer cervicouterino.

4.6 Verosimilitud

Una asociación es verosímil cuando es compatible con otros conocimientos⁴⁹; es así, como muchos de los estudios mencionados en cuanto a factores de riesgo demuestran que la infección por VPH necesita la exposición tanto de factores directos como indirectos, para generar cambios asociados con el cáncer cervicouterino⁶.

4.7 Coherencia

Muchos estudios realizados a nivel mundial han permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino es una secuela de una infección persistente producida por ciertos genotipos del VPH⁵⁰, especialmente por el 16 y 18¹⁹. De acuerdo con la sensibilidad de detección mediante los diferentes métodos diagnósticos, una razón importante de la aparente falta de coherencia de los resultados es que en algunos estudios las muestras fueron muy pequeñas.

4.8 Experimento

Como se mencionó anteriormente, el cáncer cervicouterino es a nivel mundial, el cuarto cáncer más común en mujeres²; por tanto, desde hace ya varios años, se han realizado diversos métodos experimentales de prevención tales como las vacunas. Al momento están disponibles dos tipos de vacunas profilácticas, la tetravalente y la bivalente.

Se han realizado varios ensayos clínicos alrededor de 30 países con más de 40,000 adolescentes y mujeres adultas jóvenes en los cuales se ha demostrado que las dos vacunas son seguras y previenen el cáncer de cérvix in situ con un 100% de eficacia⁵¹.

4.9 Analogía

Al juzgar los distintos aspectos mencionados de la relación de causalidad, es esencial comprobar la relación entre los factores de riesgo para el cáncer cervicouterino; una vez establecida ésta, ha de concederse el mayor peso a la verosimilitud, a la coherencia y a la relación experimental. La analogía se lleva a cabo cuando muchos resultados y datos de diverso tipo llevan a la misma conclusión y es así como resultados obtenidos en estudios bien diseñados tienen especial importancia, sobre todo si se han llevado a cabo en distintos lugares⁴⁹.

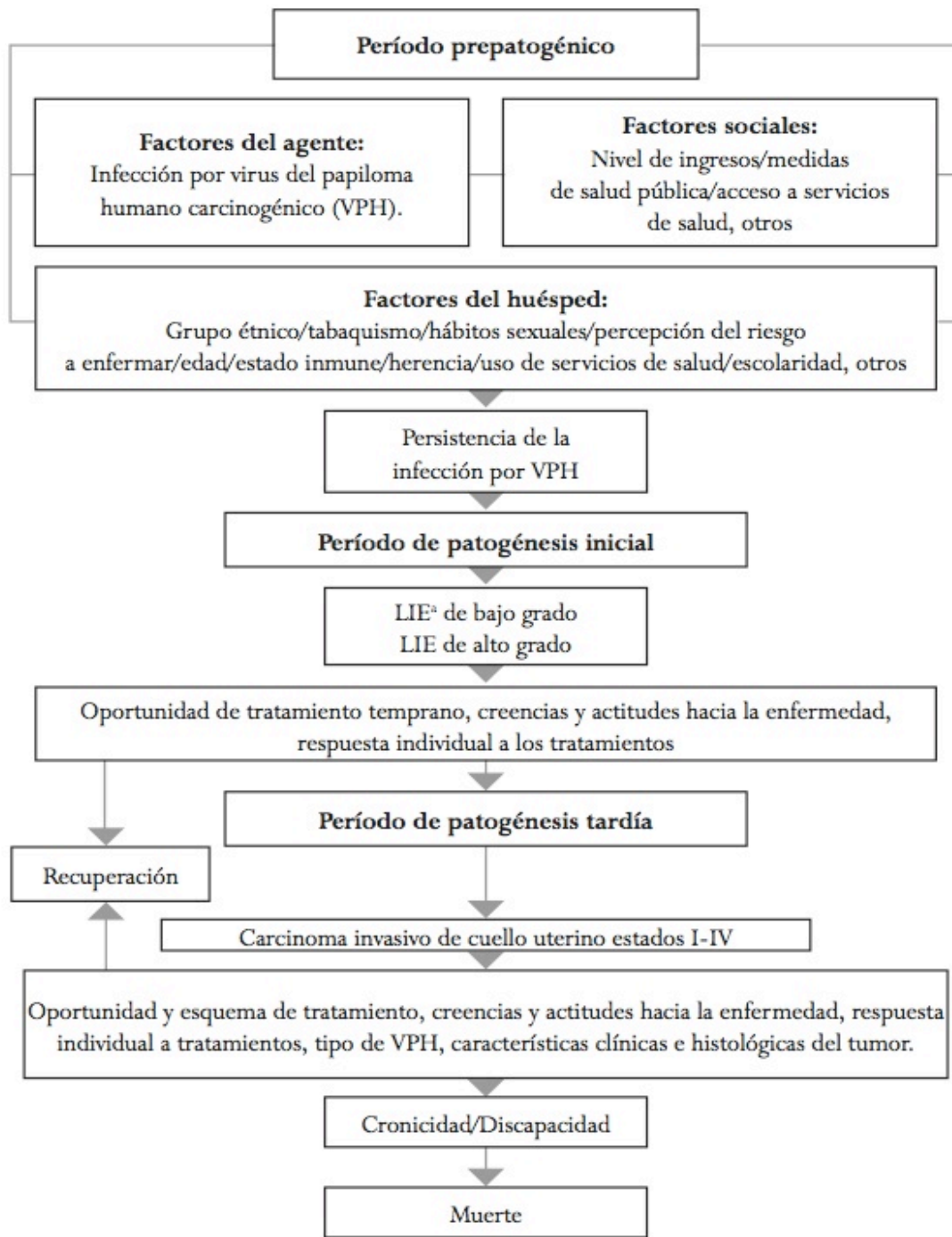
Gracias a varios estudios realizados, se ha demostrado que las probabilidades de regresión a citología normal y de progresión a carcinoma in situ e invasivo son dependientes del grado de lesión que se obtiene en el examen de base. La mayoría de las infecciones por VPH son auto-limitadas y aclaran espontáneamente en un periodo de pocos años como resultado de una inmunidad mediada por células⁵².

En un estudio, dos tercios de adolescentes infectadas con genotipos de VPH de bajo riesgo aclararon su infección espontáneamente en un periodo de 12 meses, y más de la mitad de aquellas infectadas con genotipos de alto riesgo también presentaron aclaramiento de la infección⁵³. A los 23 meses, más del 80% habían aclarado su infección. En otro estudio

de seguimiento de adolescentes y mujeres adultas jóvenes con LIBG, 91% de los individuos infectados por VPH aclararon sus infecciones después de un seguimiento de 36 meses⁵⁴.

Se han propuesto varios algoritmos de la historia natural de la infección; en el siguiente esquema (Figura 3), se divide la enfermedad en 3 períodos: a) Período pre patogénico, b) Período de patogénesis inicial y c) Período de patogénesis tardía en los cuales la enfermedad puede avanzar a recuperación, cronicidad o muerte.

Figura 2. Historia natural del cáncer de cuello uterino.



^a lesión intraepitelial escamosa

Fuente: Miguel Ángel Castro-Jiménez, M.D.*, Lina María Vera-Cala, M.D., MSc**, Héctor Jaime Posso-Valencia, M.D., MSc***. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2006;57(1):182-9

5. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE CÉRVIX

La detección temprana se enfoca en descubrir y curar las condiciones que producen un efecto patológico sin que necesariamente se presenten signos macroscópicos y síntomas visibles de la afección. Para el caso específico de cáncer de cérvix, podemos clasificar los métodos diagnósticos, básicamente, en tres grupos:

6.1 Diagnóstico Morfológico

Se basa en la identificación morfológica de las alteraciones citopáticas producidas por la infección del VPH en las células escamosas del cuello uterino, las cuales pueden observarse en el examen citológico.

- Citología

Actualmente se reconoce a la citología como el primer método de tamizaje para la detección del cáncer de cérvix. La citología o prueba de Papanicolaou (PAP), como también es conocida, ha sido nombrada como “uno de los avances más importantes de la medicina en el siglo 20”⁵. Gracias a esta prueba diagnóstica, se logró reducir considerablemente la incidencia del cáncer de cérvix, principalmente en países desarrollados. Sin embargo, a pesar del éxito considerable en el siglo pasado, la sensibilidad de esta prueba como método de tamizaje es de solamente entre el 50% - 60% en una detección de rutina⁵. Debido a esto, se encuentra la primera y principal debilidad de la citología como prueba de detección en el cáncer de cérvix. La necesidad frecuente de repetir la prueba cada año y una tasa elevada de falsos positivos en los resultados, se incluyen dentro de las principales desventajas de este método, lo cual eleva los costos considerablemente para el Estado o Institución,

utilizando este método como principal prueba de detección. Además de esto, se cuestiona de mayor manera la eficacia de este método como prueba preventiva, ya que muchas mujeres siempre terminan desarrollando cáncer de cérvix, a pesar de la presencia de recurrentes citologías previas anualmente⁵.

6.2 Diagnóstico por detección de proteínas del VPH (Método Inmuno-histoquímico)

La técnica de Inmunohistoquímica es una técnica de inmunotinción que se caracteriza por demostrar antígenos presentes en células y tejidos. Utiliza infinidad de biomarcadores moleculares capaces de detectar procesos tanto benignos como malignos en las diversas muestras histológicas (Figura 3). Es una técnica esencial en el diagnóstico anatomopatológico de las enfermedades, fundamentalmente de las neoplásicas⁵⁵.

Cuadro 4. Tipos de biomarcadores inmunohistoquímicos para virus de papiloma humano.

Biomarker	Staining Pattern	Cellular process detected	Reported use of biomarker
Ki-67	Nuclear	Increased Ki-67 staining reflects increased epithelial cell proliferation found in HPV-infected tissues.	(i) Measure of cell proliferative capacity. (ii) Recognizes tissues involved by HPV and extent of Ki-67 immunostaining generally parallels increasing grades of dysplasia. (iii) Predominantly used in histology applications.
p16INK4a	Nuclear and cytoplasmic	p16 levels increased in response to irregular cell cycle inactivation resulting from the disruption of interaction of pRb with transcription factor E2F in the presence by the HPV E7 oncogene.	(i) Detection can serve as a surrogate biomarker for persistent infection with high-risk HPV. (ii) Triage of equivocal cytology findings can facilitate identification of abnormal cells in cytology preparations. (iii) Aid in interpretation of histological material. Limited evidence for use as a predictor of disease progression in histology specimens.
BD ProEx C	Nuclear	Increased cellular levels of MCM2 and TOP2A due to aberrant transcription of S-phase proteins resulting from the interaction of HPV E6 and E7 oncoproteins with cell cycle proteins p53 and Rb.	(i) Marker of cells with proliferative capacity. (ii) Triage from abnormal cytology to increase PPV over cytology alone or HPV triage for detection of CIN2+ disease. Can also facilitate identification of abnormal cells in cytology preparations. (iii) Use in histology to distinguish true dysplasia from mimics such as reactive/repairative changes, immature squamous metaplasia, and atrophy.
Cytoact iv HPV L1	Nuclear	HPV L1 capsid protein found in mild-to-moderate dysplasias, but lost in higher-grade intraepithelial neoplasias.	(i) Possible prognostic marker to identify early dysplastic lesions most likely to progress to high-grade disease.

Fuente: Zertuche J, Salazar M, Peña A, Vera D. Marcadores inmunohistoquímicos para virus de papiloma humano. Revisión sistemática. Rev Sanid Milit Mex. 2013; 67(5): 205-213.

Esta serie de biomarcadores de proteínas están disponibles actualmente para ayudar a mejorar el rendimiento clínico de la detección del cáncer cervicouterino, por lo tanto, aumenta la importancia de los biomarcadores en los futuros programas de cribado.

Estudios sugieren que la detección de la proteína L1 se reduce a medida que las lesiones cervicales se hacen más severas, debido quizás a la integración viral. La proteína L1 se detecta en las LEI-BG, lesiones que aún conservan la propiedad de diferenciación epitelial⁵⁶.

6.3 Diagnóstico por detección de secuencias genómicas del VPH (Técnicas de Biología Molecular)

Actualmente, se buscan nuevos métodos diagnósticos de acorde a los avances tecnológicos que la ciencia médica goza en este nuevo siglo. Se reconoce al virus del papiloma humano (VPH) como principal agente causal del cáncer de cérvix, por lo que estos nuevos métodos se basan en la detección de los diferentes genotipos carcinogénicos reconocidos, debido a que más del 95% de los cáncer de cérvix tienen ADN del VPH detectable⁴³. Estos métodos consisten en un análisis cualitativo de ADN, específicamente, en la detección de ADN de VPH presente en células infectadas en la zona de transformación del cérvix, permitiendo identificar el tipo de virus presente en la lesión⁵⁷.

Entre los métodos que más destacan tenemos:

1. Ensayo con base en Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)

La prueba PCR (Roche Diagnostic, Basel, Switzerland), consiste en aplicar un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de ADN si está presente en la muestra. Este proceso, que se conoce como amplificación, se produce mediante la reacción en cadena de la polimerasa; es una técnica extraordinariamente sensible capaz de detectar la presencia de muy pocas copias de DNA del virus (entre 10 y 100 en cada muestra), aunque estén presentes en una sola célula de entre varias miles de células no infectadas. Identifica aproximadamente 30 genotipos, incluyendo 13 de alto riesgo u oncogénicos⁵⁸.

La comprensión científica del papel que juega el HPV en el cáncer de cérvix ha incrementado dramáticamente a través de 1990⁵⁹. La biología molecular de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y su mecanismo oncogénico es compleja. El genoma y el ciclo de replicación viral han sido bien caracterizados. Los métodos de hibridación molecular y PCR han permitido relacionar al VPH con lesiones premalignas y malignas de piel y mucosas⁶⁰.

2. Test de Captura Híbrida 2 (HC2)

El método diagnóstico molecular, Test de Captura Híbrida 2 (HC2, por sus siglas en inglés), es una nueva prueba de detección estandarizada, aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos desde el año 2000, la cual se ha utilizado ampliamente en estudios de investigación⁵. Dicha prueba (Digene Corp., de Gaithersburg, Md.), tiene la capacidad de identificar a 13 genotipos de alto riesgo asociados con cáncer cervicouterino. Esta prueba no detecta el cáncer, pero sí al virus que puede causar cambios en las células cervicouterinas, por lo que si no se trata a tiempo, estos cambios llegarían a provocar el cáncer de cérvix en mujeres infectadas.

Esta técnica incluye una mezcla de sondas diseñadas para detectar 13 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58) así también los genotipos 59 y 68 que han sido agregados y clasificados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)⁶¹, dichas sondas de RNA, son capaces de detectar varios genotipos de VPH. Cuando la muestra presenta infección vírica, se produce un híbrido ARN-ADN que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA que

utiliza un compuesto quimioluminiscente para revelar la reacción y que proporciona incluso información sobre la cantidad de DNA viral presente en la muestra, que parece tener relación con la presencia de lesiones de alto grado, todo este proceso se realiza en un aproximado de 2 horas o menos⁶².

El método posee varias ventajas, entre éstas tenemos⁶²: Sensibilidad mayor al 95%, sensibilidad clínica de 85%-100% para NIC2/3 y cáncer, es un procedimiento sencillo y de alto rendimiento, está estandarizado y aprobado por la FDA, posee una reproductibilidad del 95%⁵ y posee un mínimo de reacciones cruzadas para otros tipos virales y una sensibilidad analítica moderada (5000copias/prueba).

Cuadro 5: Comparación de la sensibilidad y especificidad entre el Test de Papanicolau y Captura Híbrida 2, de acuerdo con diferentes estudios.

Table III
CROSS-SECTIONAL PAPANICOLAOU TEST AND HPV DNA TEST (HC2) SCREENING STUDIES.
DATA ARE FOR WOMEN OF ALL AGES (16 TO OVER 80 YEARS OF AGE) UNLESS OTHERWISE INDICATED

Study*	Cases of CIN		Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
	n	Grade		%	%	%	%
Reims [†]	71	CIN 2/3	HPVc	100	89 [‡]	10 [‡]	100.0
			Pap C	58	96	18	99.2
			Pap L	84	95	15	99.8
Study*	n	Grade	Test	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %
Seattle [‡]	87	CIN 3	HPVc	91	73	10 [*]	99.6
			Pap L	61	82	10 [*]	98.5
	23	CIN 3	HPVc [‡]	86	83	4 [*]	99.9 [*]
			Pap L [‡]	50	86	3 [*]	99.5 [*]
			HPVc [‡]	63	83	na	na
		Pap L [‡]	38	86	na	na	

Fuente: Lörincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. Salud Pública México. 2003; 45 Suppl 3:S376–87.

La imagen anterior ha sido modificada con respecto al artículo original, puesto que se ha querido evidenciar una mejor comparación entre la especificidad y sensibilidad de una citología convencional y un Test de Captura Híbrida 2. Se presentan dos estudios realizados en distintas ciudades; sin embargo, podemos encontrar que ambos demuestran una mayor ventaja a favor del HC2 en cuanto a sensibilidad se refiere.

Se puede concluir que sin importar en donde se realice un estudio, la sensibilidad del HC2 es mucho mayor que el de una citología convencional. Por otro lado, la prueba HC2 mostró una especificidad clínica más baja que la citología (90%)⁶³. Sin embargo, para fines de práctica clínica, la sensibilidad es de mayor importancia, pues esto afirma que pacientes con lesiones intraepiteliales han sido expuestas previamente con el virus del papiloma humano (VPH)⁵.

La prueba de Papanicolaou como el HC2 son métodos complementarios, debido que en el Papanicolaou observamos las células y los cambios que pueden sufrir que no siempre son por VPH⁵, pero no nos permite identificar al virus directamente, mientras que la captura de híbridos identifica directamente al virus, de forma genérica pero sin genotificarlo. Al utilizar ambas pruebas la sensibilidad para la identificación de lesiones puede llegar hasta el 100%.

De acuerdo con la investigación, no se ha encontrado un estudio realizado en El Salvador con el Test de Captura de Híbridos 2, por lo que con éste estudio se pretende reconocer la importancia de un test de ADN, como nuevo método diagnóstico de tamizaje inicial, detectando así la presencia del VPH de manera temprana y logrando proporcionar un

método de tratamiento profiláctico adecuado, efectivo, acertado y que cuente con la capacidad de evitar el progreso a una lesión de alto grado hasta cáncer.

6. PROGRAMA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CÉRVIX EN EL SALVADOR

Existen varias pruebas de tamizaje del cáncer cervicouterino que se están realizando o estudiando en todo el mundo. La citología cervical se ha empleado en los últimos 50 años. Las pruebas de tamizaje más recientes son las pruebas de ADN del VPH, las cuales surgieron de un estudio realizado en la India con una población que no tenía acceso a una red de salud pública; el trabajo empezó en 1999 y se realizó en 131.746 mujeres sanas, ocho años después, la tasa de muerte por cáncer de cérvix entre quienes fueron diagnosticadas con la prueba de ADN fue de 12,7 por cada 100.000, mientras entre las que se hicieron al Papanicolaou fue de 21,5, en los otros grupos que solo recibieron un examen ginecológico fue de 22,9 y en el grupo al que solamente se le brindó información educativa para VPH fue de 26,8⁶⁴. Sin embargo, el método de tamizaje más utilizado es la citología cérvico vaginal.

En algunos países desarrollados, los programas de tamizaje de Papanicolaou, también conocidos como tamizaje citológico, han dado resultados notables en cuanto a la reducción de la incidencia de cáncer cervicouterino y de su mortalidad. La incidencia del cáncer cervicouterino puede reducirse hasta un 90% si los procedimientos de tamizaje son buenos y se logra una cobertura elevada⁶⁵.

A inicios de la década de los años sesenta, se introdujo a El Salvador la propuesta de tamizaje mediante la citología a toda paciente que consultaba en el Hospital Nacional de Maternidad; posteriormente, se inició la formación del personal técnico para la lectura de las muestras citológicas. En los años ochenta, se incrementa la formación de técnicos en la

lectura y se crean laboratorios de citologías en los hospitales de referencia de segundo nivel, que corresponden al hospital regional por área geográfica de influencia.

En los años noventa se crea una política de accesibilidad, estableciendo laboratorios de citología en el primer nivel de atención (Unidades Comunitarias de Salud Familiar). En el 2008, se cumple el proceso de acreditación de los laboratorios de citología del país, siendo hasta esta fecha que se implementa el reporte citológico con la nomenclatura del Sistema Bethesda 2001⁶⁶.

En la actualidad, la Unidad de Atención a la Mujer coordina el proceso de elaboración del plan estratégico de reducción de la mortalidad por cáncer cervicouterino mediante la principal prueba de tamizaje en el país, la citología convencional, la cual detecta células anómalas en una muestra tomada del cuello uterino. El procedimiento consiste en realizar una exploración mediante espéculo para exponer el cuello y el orificio uterino y obtener células del cérvix, utilizando una espátula de madera o plástico, un hisopo o un cepillo; luego, se realiza un frotis de estas células y se fija en un portaobjetos de vidrio, después, es examinado al microscopio por el citólogo⁶⁵.

El diagnóstico presuntivo de lesiones pre invasivas o de cáncer de cérvix se establece por medio de la citología cervicovaginal y/o colposcopia. El diagnóstico definitivo se establece únicamente con el examen histopatológico. Los casos a ser referidos para evaluación colposcópica son:

- Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado. (LEIBG)
- Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado. (LEIAG)

- Células Glandulares Atípicas de Resultado no Determinado. (AGUS)
- Células Escamosas Atípicas de Significado no Determinado. (ASC-US)
- Células Escamosas Atípicas donde no se puede descartar Lesión de Alto Grado. (ASC-H)
- Carcinoma de células escamosas.
- Adenocarcinoma.
- Sospecha de malignidad⁶⁷
-

6.1 Tratamiento según estadio de enfermedad

El cáncer epidermoide de cérvix y el adenocarcinoma de cérvix tienen básicamente el mismo tratamiento y dependerá del estadio. Existen tres modalidades de tratamiento utilizado para cáncer invasivo de cérvix; estas son: Radioterapia, Quimioterapia, Cirugía y combinación de estas.

1. Enfermedad temprana

A. Estadio I A1 el tratamiento es: Histerectomía con vaginectomía parcial.

B. Estadios I A2, I B1 o II A (invasión temprana de vagina) con tumor menor a 4 cm.

Las opciones de tratamiento son: Histerectomía Radical más Linfadenectomía Pélvica Bilateral y Radioterapia Completa (Teleterapia más Braquiterapia).

2. Enfermedad avanzada local y regional

Tumor mayor o igual a 4 cm en estadio I B2 y II B en adelante, invasión al tercio medio e inferior de la vagina, invasión parametrial. Las opciones de tratamiento son: Quimioterapia neo-adyuvante, Radioterapia Completa, Histerectomía Abdominal Radical con o sin Linfadenectomía Pélvica Bilateral, Quimioterapia más Radioterapia concomitante.

3. Enfermedad diseminada

Tumor de cualquier tamaño con invasión a vejiga, recto o metástasis a distancia. El tratamiento en esta etapa es eminentemente paliativo. Las opciones de tratamiento son: Quimioterapia Paliativa, Radioterapia Paliativa, Cuidados Paliativos: tanto el manejo del dolor como otros aspectos de esta disciplinas (Nutricional, Psicólogo, Espiritual entre otras) son un imperativo ético en este estadio clínico por lo que debe procurarse la implementación de estos servicios en las instituciones que manejan esta enfermedad⁶⁵.

6.2 Vigilancia Epidemiológica

El Ministerio de Salud, a través del personal técnico del componente de prevención y control de cáncer de cérvix de la Unidad de Atención Integral en Salud a la Mujer, en coordinación con las instituciones que integran el sector salud, desarrollan actividades de monitoreo y evaluación del programa de cáncer de cérvix a nivel nacional.

Es un sistema activo que comprende la búsqueda de los casos en los establecimientos de salud, en las áreas de elevado riesgo epidemiológico y a través de los

certificados de defunción. Son objeto de estudio los casos diagnosticados citológicamente de ASC-US, ASC-H, AGC, LEI de Bajo Grado, LEI de Alto Grado, Carcinoma de Células Escamosas (invasivo), Adenocarcinoma y Maligno no especificado; así como los confirmados histológicamente de Displasia Leve, Moderada y Severa, Cáncer in Situ, Cáncer Microinvasor e Invasor⁶⁷.

7. DETERMINANTES DE LA EFICACIA Y CALIDAD DEL TAMIZAJE DEL CÁNCER DE CÉRVIX

El objetivo de un programa de “tamizaje y tratamiento” del cáncer cervicouterino es reducir el cáncer cervicouterino y la mortalidad asociada, con relativamente pocos eventos adversos. El programa debe incluir una prueba de tamizaje o una estrategia de tamizaje (una secuencia de pruebas) y prever el tratamiento apropiado de una NIC y la derivación para tratamiento de las mujeres con cáncer cervicouterino de tipo invasor.

Las pruebas de tamizaje habituales que se utilizan ampliamente incluyen las pruebas de detección del virus del papiloma humano (VPH), de las cuales en El Salvador solamente se realizan la citología (prueba de Papanicolaou) y la Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA) en establecimientos públicos. Otras pruebas de tamizaje se realizan en hospitales privados como Hospital Diagnóstico y Profamilia; sin embargo, actualmente se realiza un estudio piloto sobre VPHcare en un servicio público de salud en el departamento de San Vicente. Estas pruebas pueden ser utilizadas como una única prueba o en una secuencia. Cuando se utiliza una única prueba, un resultado positivo indica la necesidad de tratamiento. Al usar una secuencia de pruebas, las mujeres con resultados positivos en la primera prueba reciben una segunda prueba, y sólo se trata a las que tienen resultados positivos en la segunda prueba⁶⁸.

En El Salvador se implementa un control de calidad dirigido hacia el programa de tamizaje por citología cervicouterina, este programa tiene como objetivo que el resultado de dicho control sea seguro y confiable; por lo que se verifica la calidad de la prueba, la

planificación y realiza mejoras continuas para ésta. La implementación del proceso de control de calidad debe cumplir los siguientes pasos:

- a. Control de calidad negativo
- b. Revisión de láminas con resultados de lesiones pre-invasivas e invasivas.
- c. Medir el grado de reproducibilidad diagnóstica, así como el valor predictivo.
- d. Comparar el porcentaje de falsos positivos y falsos negativos con parámetros internacionales.
- e. Ejecutar programas de educación continua.
- f. Desarrollar proyectos de mejora continua de la calidad.

El procedimiento de control de calidad incluye los siguientes aspectos y variables:

- a. Variables de recepción del citodiagnóstico preliminar y del citodiagnóstico definitivo que pueden afectar el resultado final.
- b. Educación y capacitación del personal.
- c. Toma del material cumpliendo los lineamientos de identificación, fijación, recepción, coloración-montaje, interpretación, control de calidad, correlación cito-histológica, entrega oportuna de resultados y seguimiento de los pacientes.
- d. Evaluar y documentar el desempeño de todos los aspectos del procedimiento. Esto incluye la calidad de la muestra (toma-fijación) de los reactivos e instrumentos, así como iluminación y ventilación en la infraestructura.

El control de calidad contribuye a la confiabilidad de las pruebas, incluyendo la calidad de los materiales, reactivos y material a utilizar, mejorando la seguridad y autoconfianza del personal al detectar fallas que pueden reflejarse en el informe de los resultados⁶⁶.

8. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX

El principio central de un método integral de prevención y control del cáncer cervicouterino consiste en actuar durante todo el ciclo vital, utilizando la evolución natural de la enfermedad para identificar en los grupos de edad pertinentes las oportunidades de efectuar intervenciones eficaces.

A nivel nacional, conviene que el método integral de prevención y control del cáncer cervicouterino sea multidisciplinario. Dicho enfoque tiene varios componentes clave, que comprenden desde la educación comunitaria, la movilización social, la vacunación, la detección y el tratamiento, hasta los cuidados paliativos. Es importante incluir a representantes de diversas disciplinas y programas nacionales de salud, tales como los de inmunización, salud reproductiva, control del cáncer y salud de los adolescentes. La vacunación contra el VPH no sustituye las actividades de detección de la presencia de cáncer cervicouterino⁶⁹.

8.1 Prevención Primaria

A las niñas y niños, según corresponda, se les deberá brindar: Información sanitaria y advertencias acerca del consumo de tabaco, educación sobre la sexualidad adaptada a la edad y la cultura, más promoción o suministro de preservativos entre quienes sean sexualmente activos.

En las niñas de 9 a 13 años es muy importante y esencial la vacunación contra el VPH, puesto que actualmente, las infecciones persistentes por algunos tipos del virus del

papiloma humano se consideran como necesarias para desarrollar cáncer cervicouterino. El desarrollo de vacunas eficientes contra estos virus se ha considerado de suma importancia para poder eventualmente ayudar a controlar esta enfermedad en países donde los programas de detección no han dado aún los resultados deseados⁷⁰.

Disponemos de dos vacunas frente al virus del papiloma humano: Cervarix, bivalente, tipos 16 y 18, y Gardasil, tetravalente, tipos 6, 11, 16 y 18. La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que los buenos resultados de sus ensayos respectivos no deben ser comparados directamente. Tienen diferente diseño, las variables principales de análisis no son las mismas, los paneles de expertos que los evaluaron tienen distinta composición y las poblaciones, de diferente definición, no fueron reclutadas en las mismas áreas (diferente prevalencia del VPH).

a. Gardasil:

Es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones precancerosas del área genital (cérvix, vulva o vagina) y cáncer de cervix causados por ciertos tipos oncogénicos de VPH. También, previene verrugas genitales externas causadas por tipos específicos de VPH. El régimen de vacunación primaria consiste en 3 dosis separadas de 0,5 ml administradas de acuerdo con el siguiente calendario: 0, 2, 6 meses. Si es necesario un régimen de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año. Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación de 3 dosis con Gardasil.

b. Cervarix:

Es una vacuna para uso a partir de los 9 años de edad para la prevención de las lesiones pre malignas cervicales y el cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH. La vacunación recomendada consiste en 3 dosis separadas de 0,5 ml administradas según el esquema: 0, 1, 6 meses. En el caso de que se requiera flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2.5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis. Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación de 3 dosis con Cervarix⁷¹.

8.2 Prevención Secundaria

A mujeres mayores de 30 años de edad, se les deberá detectar y tratar según sea necesario; ya sea mediante tamizaje dirigido a población de riesgo más crioterapia o con estudios mediante las pruebas de detección de tipos de VPH de alto riesgo (tipos 16 y 18 entre otros). Las actividades de detección del cáncer cervicouterino consisten en la aplicación sistemática de una prueba para identificar anomalías del cuello uterino en una población asintomática. Las mujeres a las cuales se dirige la detección quizá se sientan perfectamente sanas y no vean ninguna razón para acudir a los establecimientos de salud. Los servicios de detección se pueden proporcionar en forma de servicios organizados u oportunistas (es decir, aprovechando la visita de una mujer al establecimiento de salud para otra finalidad) o mediante una combinación de ambos. Se acepta en general que la detección organizada es más eficaz en función de los costos que la detección oportunista, pues hace

mejor uso de los recursos disponibles y consigue que se beneficie un número mayor de mujeres.

8.3 Prevención Terciaria

Cada año se diagnostican a nivel mundial unos 530,000 casos nuevos de cáncer cervicouterino que requieren tratamiento. El cáncer cervicouterino de tipo invasor se trata con cirugía o radioterapia. La quimioterapia puede complementar el tratamiento en etapas más avanzadas. La prevención terciaria va dirigida a todas las mujeres según sea necesario y consiste en brindar tratamiento del cáncer invasor a cualquier edad ya sea con Cirugía ablativa, con Radioterapia ó Quimioterapia⁶⁹.

CAPÍTULO VI: PROCESO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO

Transversal retrospectivo observacional analítico de casos y controles.

POBLACIÓN

Se tomaron a todas aquellas mujeres que cumplían los criterios de inclusión establecidos y que se encontraron en el libro de registros de citologías de la Unidad Comunitaria de Salud Familiar Periférica (UCSF) del municipio de San Vicente.

UBICACIÓN DE ESTUDIO

Los casos y controles fueron seleccionados en la UCSF Periférica del municipio de San Vicente, entre Octubre y Diciembre de 2015.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa estadístico Open Epi versión 3.03 para poblaciones casos y controles no pareados, con un intervalo de confianza del 95%, una potencia del 80%, Razón de controles por caso 1:2, proporción hipotética de controles con exposición del 40, proporción hipotética de casos con exposición 66.67 y un Odds ratio de 3. Obteniendo así un tamaño de muestra de 42 casos y 83 controles, con un total de 125 pacientes (Figura 3):

Figura 3: Tamaño de la muestra para estudios de casos-contrroles no pareados.

Tamaño de la muestra para estudios de casos-contrroles no pareados

Para:	Nivel de confianza de dos lados (1-alpha)	95		
	Potencia (% de probabilidad de detección)	80		
	Razón de controles por caso	2		
	Proporción hipotética de controles con exposición	40		
	Proporción hipotética de casos con exposición:	66.67		
	Odds Ratios menos extremas a ser detectadas	3.00		
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con	CC
Tamaño de la muestra - Casos	42	41	46	
Tamaño de la muestra - Controles	83	81	92	
Tamaño total de la muestra	125	122	138	

Referencias

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15
 Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCC

Imprimir desde el navegador con ctrl-P

o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

Fuente: Software OpenEpi version 3.03

UNIDAD DE ANÁLISIS Y UNIDAD REPORTANTE

Pacientes seleccionadas por medio del libro de registro con resultados de citología y hoja de recolección de datos (encuesta) realizada por el equipo investigador.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La identificación de los casos y controles se efectuó por medio del libro de registros de citologías, previamente tomadas en la UCSF Periférica de San Vicente.

Los casos fueron seleccionados de pacientes con citologías previas y diagnóstico histopatológico de NIC1, NIC2, NIC3 y CaCu invasor, con o sin referencia previa a Colposcopia. Estos se seleccionaron por un método probabilístico utilizando un muestreo por conveniencia.

Los controles fueron seleccionados de pacientes con citologías previas que reportaron resultados negativos para lesión intraepitelial y/o inflamación, de los cuales se elaboró un listado y se realizó una selección al azar, únicamente tomando los números impares. Para la asignación de este grupo se aplicó un método probabilístico, utilizando un muestreo aleatorio simple.

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA

Este estudio se realizó con una relación 1:2 de casos y controles, siendo mujeres residentes del mismo municipio que el caso índice.

Los casos se obtuvieron de pacientes, citadas por los investigadores, que asistieron a la UCSF Periférica de San Vicente, previa llamada telefónica, los días Miércoles y Jueves de

cada semana, tomando aproximadamente 15 muestras por día hasta obtener el total de muestras requeridas, por un período de aproximadamente dos meses.

Posteriormente, las muestras histopatológicas de los casos y controles se procesaron en el Laboratorio de Biología Molecular FUNDALEV (LBMF) de la Universidad Dr. José Matías Delgado entre semana. Los controles cuyo resultado citológico llegaron a indicar alguna alteración y/o datos de proceso infeccioso, o bien donde la captura de híbridos fuera positiva a la presencia de VPH-AR, se remitieron a las unidades médicas correspondientes, según su condición de adscripción, con el propósito de que se les proporcione el tratamiento correspondiente y/o su control posterior.

RECOLECCIÓN DE DATOS Y MUESTRAS

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron citados por los investigadores los días miércoles y jueves de cada semana en la UCSF Periférica de San Vicente, en donde se les brindó una breve introducción al estudio, explicándoles la importancia de su participación así como también se les informó que no corrían ningún riesgo al participar en dicho estudio, siendo estos libres de aceptar o no. Luego que la paciente decidía participar se procedía a la lectura y firma de consentimiento informado. Posteriormente, se realizó la recolección de datos personales mediante un cuestionario con preguntas flexibles y taxativas (cerradas) dicotómicas estandarizado y previamente validado, el cual duraba un estimado de 10 minutos.

Luego de la recopilación de datos y previa firma de consentimiento informado se iniciaba el procedimiento para la toma de la muestra, el cual consistía en colocar a la paciente sobre la mesa ginecológica en posición de litotomía. Posteriormente, se le tomaba una muestra de células del canal endocervical para identificar el VPH-AR, empleando para ello el cepillo proporcionado con las instrucciones específicas del proveedor.

Las muestras fueron conservadas a -4°C hasta su procesamiento los días sábado de cada semana. La técnica empleada para la identificación de VPH-AR fue mediante el Test de Captura Híbrida 2, la cual permite la detección cuantitativa y cualitativa de 13 tipos de DNA de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). La bióloga encargada de la realización de la captura de híbridos desconocía si la muestra procedía de casos o de controles.

El Test de Captura Híbrida 2 fue realizado utilizando el Instrumento Digene DML 2000TM (un luminómetro para microplaca) y la versión 2 del Software para el Sistema de Captura de Híbridos 2 de Digene (DHCS v.2). Las características de todo el equipo de Captura Híbrida que se utilizó fueron las siguientes:

- Rango 300-650 nm.
- Rango dinámico 10 RLU a 5×10^6 a la sexta RLU.
- 115 Volt.
- Plato calentador 6000-1110U
- Rango de temperatura 5°C sobre la temperatura ambiente a 99°C .
- Control digital y lectura.

- Placa Lavadora Modelo 6352
- Se ejecuta con Windows 2000 y Digene Hybrid System Software de Captura versión 2.0.
- Producido por Digene Cervical Sampler, Digene Corporation, 1201 Clopper Road, Gaithersburg, MD, MD 20878 USA.

Las muestras fueron desnaturalizadas y posteriormente, la mezcla de las 13 se hibridan con un cocktail específico de ácido ribonucleico (RNA) de VPH-AR. Se colocaban cada muestra conteniendo el híbrido en una microplaca y posteriormente se agregaban anticuerpos antihíbridos conjugados con fosfatasa alcalina. Los anticuerpos específicos eran detectados agregando un sustrato quimioluminiscente (CDP-Star with Emerald II).

El sustrato reacciona con la fosfatasa alcalina unida a los híbridos emitiendo luz, la cual es medida como unidades relativas de luz (URL) en un luminómetro (DML 2000, Digene Corp.). La intensidad de la luz emitida denotaba la presencia o ausencia de ADN de VPH en las muestras. El parámetro empleado como control positivo fue una solución con 1pg/ml de una construcción de DNA que contiene VPH-AR⁷².

A continuación se describen los pasos para que se siguieron para la realización de este test:

1. Se preparó Baño María a 65° y el incubador a 65° +/- 2° (60 minutos antes de utilizarlo).
2. Se diseñó la Placa y se preparó el luminómetro para la lectura de pruebas.

3. Se preparó el reactivo de desnaturalización colocando 5 gotas de indicador y etiquetándolo con fecha.
4. Se prepararon los tapones de rosca necesarios rotulándolos e identificándolos.
5. Se limpiaron los tubos colectores con etanol 70% y se colocaron en la gradilla posteriormente se colocan los calibradores y los controles.
6. Luego se retiró y se desechó con la ayuda de papel toalla, los tapones de muestras, calibradores y controles.
7. Se colocó el Reactivo Desnaturalizante con Pipeta de 1000uL.
 - 1000uL al calibrador negativo
 - 500uL a los demás tubos
8. Se tapan los tubos con tapones de rosca y se agitan en vórtex individualmente por 5 segundos, se invierte una vez el tubo y luego se regresa a la gradilla.
9. Se procedió a incubación en Baño María a 65°C +/- 2, por 45 minutos +/-5.
10. Luego se rotuló una placa de hibridación, se preparó la mezcla de sonda, usando puntas con filtro y centrifugando el vial de sonda, se coloca 1260uL de diluyente de sonda en un microtubo (45uL por prueba) y 50.4uL de sonda sobre el diluyente (contra la pared, sin introducir la punta) 1.8uL por prueba. Se agitó 5 segundos en vortex, se etiquetó y se desechó el sobrante.
11. Se extrajeron los tubos del Baño María agitándolos en vortex por 5 segundos.
12. Con puntas extra largas, extraer 75uL de cada calibrador, control y muestra, colocándolos en el fondo de cada pocillo sin tocar los lados y sin formar burbujas.
13. Se tapó la placa y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente (20-25°C).
14. Con micropipeta de 8 canales, se colocó 25uL de mezcla de sonda utilizando puntas nuevas para cada fila y evitando salpicar y tocar las paredes del pocillo.

15. Se cubrió la microplaca y se agitó a 1100 rpm por 3-2 min, observando cambio de coloración a amarillo (si no presentaba el cambio de coloración se le añadía 25uL mas de sonda).
16. Luego se incubó a 65°C por 60 minutos en incubadora.
17. Se preparó el Tampón de lavado; 100ml de tampón + 2.9L de agua destilada.
18. Se preparó la microplaca de captura con el número de pocillos necesarios.
19. Posteriormente se traspasó el contenido de la placa de hibridación (100uL) a la placa de captura (con micropipeta multicanal) se cubrió la placa y se agito a 1100rpm por 60 min.
20. Se colocaron toallas de papel en el fondo de una pila y se vaciaron las placas sacudiéndolas, sin volver a invertirla, secándola con 2 o 3 golpes sobre la toalla de papel.
21. Luego se colocó la cantidad necesaria del reactivo 1 (previamente agitado) en el dispensador para multicanal. 125uL por prueba. 3500uL.
22. Se colocaron en cada pocillo 75uL de Reactivo 1 (color rosa) con micropipeta multicanal y técnica de pipeteo inverso sin cambiar puntas.
23. Se incubaron posteriormente a temperatura ambiente (20-25°) durante 30-45 minutos.
24. Pasado el tiempo de incubación, se procedió a lavado automático en Placa Lavadora Modelo 6352, colocando la placa sin la tapa y seleccionando el número de filas presionando ROWS, +-
25. Se colocó la cantidad necesaria del reactivo 2 (color verde) en dispensador para multicanal. 125uL por prueba. 3500uL.
26. Luego se colocaron en cada pocillo 75uL de Reactivo 2 con multicanal y pipeteo inverso sin cambiar puntas.

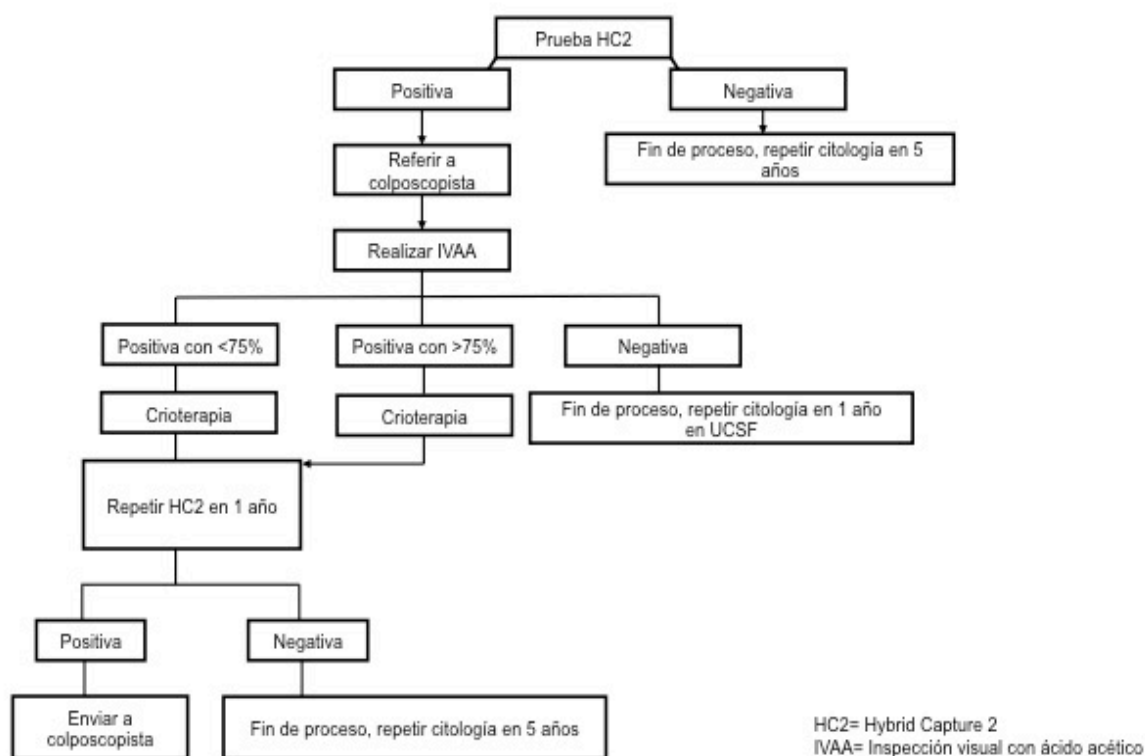
27. Se incubó a temperatura ambiente (20-25°C) por 15 minutos, con su tapa, papel de aluminio y a oscuras.
28. Al concluir el tiempo de incubación se procede a leer en luminómetro (DML 2000, Digene Corp.) concluyendo de esta forma con el Test de Captura Híbrida 2⁷³.

MANEJO POST RESULTADO A TEST DE CAPTURA HÍBRIDA 2

Se ha considerado el seguimiento que se debe de tomar con aquellas pacientes que demuestren tener resultado positivo al ADN del VPH por medio del Test de Captura Híbrida 2 (Cuadro 6).

Al obtener los resultados del HC2, se citan a las pacientes individualmente a la USCF de San Vicente para consejería y respuesta de preguntas sobre el significado del resultado positivo. Posteriormente, se entrega referencia a el segundo nivel de atención para su adecuado manejo.

Cuadro 6. Algoritmo de manejo post resultado a Test de Captura Híbrida 2



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente del sexo femenino
- Paciente mayores de 18 años
- Paciente sexualmente activa
- Pacientes no embarazadas
- Pacientes que se encuentre dentro del registro de citologías de la UCSF Periférica de San Vicente.
- Pacientes con diagnóstico de LEI BG, LEI AG o CACU.
- Paciente que haya recibido tratamiento previo para LEI BG, LEI AG o CACU hace más de un año.
- Paciente que pueda proveer un consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente embarazada
- Paciente menor de 18 años
- Paciente que no ha iniciado actividad sexual
- Paciente histerectomizadas subtotal o totalmente.
- Paciente con cualquier enfermedad de inmunosupresión.
- Paciente que no esté en la capacidad de brindar un consentimiento informado.
- Paciente que no deseen participar en el estudio.

VARIABLES

Las variables incluidas en el cuestionario fueron: demográficas, antecedentes gineco-obstétricos, actividad sexual y socioeconómicas. Los aspectos demográficos incluyeron: edad, alfabetismo y escolaridad. Los antecedentes gineco-obstétricos se exploraron a partir de las siguientes variables: número de partos, presencia de infecciones vaginales y uso de anticonceptivos hormonales. La actividad sexual se evaluó considerando la edad de inicio de vida sexual activa. Finalmente, se incluyó también el antecedente de consumo de tabaco en algún momento de la vida.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
<i>Edad</i>	Tiempo cronológico que ha vivido una persona	Números de años cumplidos	Número de años cumplidos a la fecha de realización del estudio.
<i>Edad de inicio de relaciones sexuales</i>	Edad cronológica en la que una persona inició relaciones sexuales	Año de inicio	Número de años cumplidos cuando la persona inicia relaciones sexuales
<i>Número de parejas sexuales</i>	Número de personas con las que ha tenido relaciones de tipo vaginal.	Número de parejas	Número de parejas sexuales reportadas hasta el día de la entrevista
<i>Número de parejas sexuales</i>	Número de personas con las que ha tenido	Número de parejas	Número de parejas sexuales desde año

<i>en el último año</i>	relaciones de tipo vaginal en el último año.		antes hasta el día de la entrevista
<i>Número de hijos</i>	Número de hijos nacidos por vía vaginal o cesárea	Número de hijos	Número de hijos hasta el día de la entrevista
<i>Edad del primer parto</i>	Tiempo en que la persona tuvo su primer parto	Edad en años	Número de años cumplidos cuando la persona tuvo su primer parto
<i>Partos por vía vaginal o cesárea</i>	Número de hijos ya sea por vía vaginal o por cesárea que la persona haya tenido	Número de partos	Número de partos por vía vaginal o cesárea que la mujer haya tenido hasta el momento de la entrevista
<i>Métodos anticonceptivos</i>	Diferentes tipos de métodos anticonceptivos que la paciente ha utilizado hasta la fecha y por cuánto tiempo	Número y tipo de anticonceptivos, especialmente si ha utilizado anticonceptivos orales y por cuánto tiempo	Tipo de método anticonceptivo y tiempo que lo ha utilizado
<i>Tabaquismo</i>	Persona que fumó cigarrillos alguna vez en su vida	Paciente que ha fumado más de 5 cajetillas de cigarrillos (100 cigarrillos) en su vida	Cantidad de cigarrillos fumados
<i>Historia familiar</i>	Algún familiar directo	Familiar directo	Familiar con

<i>de cáncer</i>	ha sido diagnosticado con algún tipo de cáncer	(abuelos, padres, hijos) que hayan sido diagnosticados con cualquier tipo de cáncer	diagnóstico de cáncer
<i>Nivel de estudios</i>	Grado más elevado de estudios realizados o en curso	Nivel de estudio (ninguno, primaria, secundaria, bachillerato, universitario)	Nivel de estudio cursado hasta el momento de la entrevista
<i>Ingresos económicos familiares mensuales</i>	Suma de todos los sueldos, salarios u otras formas de ingreso de una familia durante un mes	Cantidad en dólares americanos de los ingresos de la familia	Ingresos económicos familiares mensuales
<i>Accesibilidad a los servicios de salud</i>	Mayor o menor posibilidad de tener contacto con los servicios de salud para recibir asistencia	Accesibilidad geográfica Accesibilidad económica	Tiempo medido en minutos que tarda una persona en trasladarse de su casa al establecimiento Cantidad del dinero que gasta para recibir atención económica
<i>Frecuencia para la realización de citología</i>	Tiempo que transcurre entre una citología y otra	Frecuencia para toma de citologías, tiempo transcurrido desde su última citología	Frecuencia con la que la paciente se realiza sus citologías, hace cuánto tiempo se realizó su última citología hasta el momento de la

			entrevista
<i>Conocimientos sobre VPH y Cáncer de Cérvix</i>	Conocimiento de la paciente acerca de la relación entre VPH y Cáncer de Cérvix	Nivel de conocimiento de la paciente	Qué conoce la paciente acerca del VPH y Cáncer de Cérvix hasta el día de la entrevista
<i>Historia de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)</i>	Enfermedades infecciosas que se transmiten por medio de contacto sexual	Diagnóstico previo de ITS	Historia de ITS hasta el día de la entrevista

CAPÍTULO VII: CONSIDERACIONES ÉTICAS

La información y datos necesarios obtenidos durante el transcurso de la investigación fué obtenido de las pacientes de la Unidad Comunitaria de Salud Familiar Periférica de San Vicente, con previa autorización de la Dirección de dicho establecimiento. La manipulación de dichos datos ha sido estrictamente confidencial y sin alteración ni cambio alguno de los mismos. El análisis de la información y la exposición de esta se realizó sin fines de lucro, y con el único objetivo de hacer inferencias y recomendaciones al proceso de tamizaje de cáncer cervicouterino realizado por la UCSF Periférica de San Vicente. Los resultados de la investigación serán entregados a la Dirección de dicha institución y la Universidad Dr. José Matías Delgado. La publicación de estos datos está sujeta a una autorización previa de ambas instituciones.

CAPÍTULO VIII: RESULTADOS

Se analizaron los datos de 128 pacientes; 56 tenían citologías normales, 28 inflamación y 44 lesiones escamosas intraepiteliales (LEI). Un 29.7% de las lesiones intraepiteliales eran de bajo grado (n=38) y 4.7% (n=6) de alto grado. Debido a la poca cantidad de lesiones de alto grado, se decidió agruparlos junto con la categoría de bajo grado formando la categoría LEI de cualquier grado.

Una vez obtenidos los datos, se hizo una prueba de normalidad de Shapiro Wilk a las variables de edad en años y edad a la menarquia la cual mostró que la distribución de las variables no era paramétrica.

Características demográficas y clínicas

En la Tabla 1 se presentan las características demográficas de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos. El promedio de la edad de las pacientes fue de 36.4 años, el estado civil más común fue acompañada en casi la mitad de los casos, un poco más de la mitad de las pacientes tenía educación básica o menos y 32.8% tienen un ingreso menor a \$50 al mes (pobreza extrema).

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes

Características demográficas	Normal (n=56)	Inflamación (n=29)	LEI de cualquier grado (n= 43)	Total (n=128)	Valor p
Edad en años, \bar{x} (ds)	34.6 (11.8)	34.6 (11.7)	39.8 (12.5)	36.4 (12.1)	.142 ^a
Estado civil, n (%)					.708 ^b
Casada	12 (21.4)	7 (24.1)	11 (25.6)	30 (23.4)	
Acompañada	28 (50.0)	17 (58.6)	18 (41.9)	63 (49.2)	
Divorciada	1 (1.8)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.6)	
Viuda	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.6)	
Soltera	14 (25.0)	4 (13.8)	13 (30.2)	31 (24.2)	
Nivel educativo, n (%)					.642 ^b
Ninguna	11 (19.6)	4 (13.8)	7 (16.3)	22 (17.2)	
Básica	19 (33.9)	7 (24.1)	18 (41.9)	44 (34.4)	
Media	10 (17.9)	9 (31.0)	6 (14.0)	25 (19.5)	
Bachillerato	10 (17.9)	6 (20.7)	10 (23.3)	26 (20.3)	
Universitaria	6 (10.7)	3 (10.3)	2 (4.7)	11 (8.6)	
Ingreso familiar mensual, n (%)					.716 ^b
Menos de \$50	21 (37.5)	9 (31.0)	12 (27.9)	42 (32.8)	
\$50 a \$100	14 (25.0)	5 (17.2)	16 (37.2)	35 (27.3)	
\$100 a \$200	11 (19.6)	8 (27.6)	9 (20.9)	28 (21.9)	
\$200 a \$500	7 (12.5)	5 (17.2)	5 (11.6)	17 (13.3)	
Más de \$500	3 (5.4)	2 (6.9)	1 (2.3)	6 (4.7)	

a.Prueba Kruskal Wallis

b.Prueba exacta de Fisher

La *Tabla 2* muestra los antecedentes familiares y personales de las pacientes. No hubo diferencia en las preguntas: ¿Ha fumado alguna vez en su vida? y si presentaban antecedentes familiares de cáncer. Un 14.8% de las pacientes reportaron haber fumado alguna vez en la vida y un 21.9% aseveró tener un antecedente familiar de cáncer.

Tabla 2. Antecedentes familiares y personales

Antecedentes	Normal (n=56)	Inflamación (n=29)	LEI de cualquier grado (n= 43)	Total (n=128)	Valor p
¿Ha fumado alguna vez en su vida? , n (%)					.153 ^a
Sí	7 (12.5)	2 (6.9)	10 (23.3)	19 (14.8)	
No	49 (87.5)	27 (93.1)	33 (76.7)	109 (85.2)	
Antecedentes familiares de cáncer, n (%).					.228 ^a
Sí	15 (26.8)	6 (20.7)	7 (16.3)	28 (21.9)	
No	36 (64.3)	23 (79.3)	35 (81.4)	94 (73.4)	
No sé	5 (8.9)	0 (0.0)	1 (2.3)	6 (4.7)	

a. Prueba exacta de Fisher

La *Tabla 3* muestra las características ginecológicas de las pacientes. No hubo diferencias entre grupos para las categorías edad a la menarquia en años, edad al primer parto, número de hijos, vía del parto, edad a la primera relación sexual, número de parejas en su vida, número de parejas en el último año, uso de anticonceptivos, tiempo de uso de anticonceptivos orales o antecedentes de infecciones de transmisión sexual. En promedio la edad a la menarquia fue de 13.1 años, 70.3% de las mujeres tuvieron su primer parto antes de los 20 años, 25.8% tiene 4 o más hijos, 71.7% ha tenido partos vaginales exclusivamente, 53.9% iniciaron sus relaciones sexuales antes de los 17 años, 24.2% han tenido 3 o más parejas a lo largo de su vida, 2.4% han tenido más de dos parejas sexuales en el último año, 95% usa anticonceptivos (3.1% usa de barrera, 15.6% orales y 66.4% inyectables), 12.5% ha usado anticonceptivos orales entre 1 a 5 años, 43.8% ha tenido infecciones de transmisión sexual, 32% ha tenido más de una infección de transmisión sexual y 39.1% ha recibido tratamiento para una infección de transmisión sexual.

Se encontraron diferencias estadísticas en las siguientes categorías: Frecuencia con que se realiza la citología, respuesta de citología previa, recibió tratamiento previo por anomalías en citología y durante cuánto tiempo recibió tratamiento por una anomalía en la citología. Un 69.8% de las pacientes con LEI de cualquier grado se realizan citología cada año en comparación con el 48.3% de las que tienen inflamación y 25% de las pacientes normales. El 100% de las pacientes con LEI de cualquier grado presentaron una respuesta previa de lesión intraepitelial, en comparación con el 3.4% de las pacientes con inflamación y el 3.6% de las pacientes normales. Un 72.1% de las pacientes con LEI de cualquier grado mencionó haber recibido tratamiento previo comparado con el 3.4% de las pacientes con

inflamación y 3.6% de las pacientes normales y un 51.2% de las pacientes con LEI de cualquier grado refirió haber recibido tratamiento por un año.

Tabla 3. Características ginecológicas de las pacientes

Antecedentes	Normal (n=56)	Inflamación (n=29)	LEI de cualquier grado (n= 43)	Total (n=128)	Valor p
Edad a la menarquia en años, \bar{x} (ds)	13.1 (2.0)	13.2 (2.0)	12.9 (1.7)	13.1 (2.0)	.766 ^a
Edad al primer parto, n (%)					.341 ^b
Nulípara	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (3.9)	
Menos de 17	18 (32.1)	6 (20.7)	13 (30.2)	37 (28.9)	
De 17 a 20	22 (39.3)	11 (37.9)	20 (46.5)	53 (41.4)	
Más de 20	12 (21.4)	12 (41.4)	9 (20.9)	33 (25.8)	
Número de hijos, n (%)					.663 ^b
Ninguno	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (3.9)	
1 a 3 hijos	37 (66.1)	22 (75.9)	31 (72.1)	90 (70.3)	
4 o más hijos	15 (26.8)	7 (24.1)	11 (25.6)	33 (25.8)	
Vía del parto, n (%)					.113 ^b
Vaginal	42 (75.0)	20 (69.0)	29 (67.4)	91 (71.1)	
Cesárea	8 (14.3)	7 (24.1)	5 (11.6)	20 (15.6)	
Ambos	2 (3.6)	2 (6.9)	8 (18.6)	12 (9.4)	
No aplica	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (3.9)	
Edad a la primera relación sexual, n (%)					.477 ^b
Menos de 17	30 (53.6)	16 (55.2)	23 (53.5)	69 (53.9)	
De 17 a 20	21 (37.5)	7 (24.1)	16 (37.2)	44 (34.4)	
Más de 20	5 (8.9)	6 (20.7)	4 (9.3)	15 (11.7)	
Número de parejas que ha tenido en su vida, n (%)					.499 ^b
1 a 2	45 (80.4)	21 (72.4)	29 (67.5)	95 (74.2)	
3 a 4	7 (12.5)	6 (20.7)	9 (20.9)	22 (17.2)	
Más de 4	4 (7.1)	2 (6.9)	3 (7.0)	9 (7.0)	
No sé/No estoy segura	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.6)	
Número de parejas en el último año, n (%)					.519 ^b
1	51 (91.1)	28 (96.6)	41 (95.3)	120 (93.8)	
2 a 3	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.6)	
Más de 4	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	
No sé/No estoy segura	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.6)	
Ninguna	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	
Uso de anticonceptivos, n (%)					.102 ^b
Sí	51 (91.1)	28 (96.6)	43 (100)	122 (95.3)	
No	5 (8.9)	1 (3.4)	0 (0.0)	6 (4.7)	
Usa anticonceptivos de barrera					1.000 ^b
Sí	2 (3.6)	1 (3.4)	1 (2.3)	4 (3.1)	

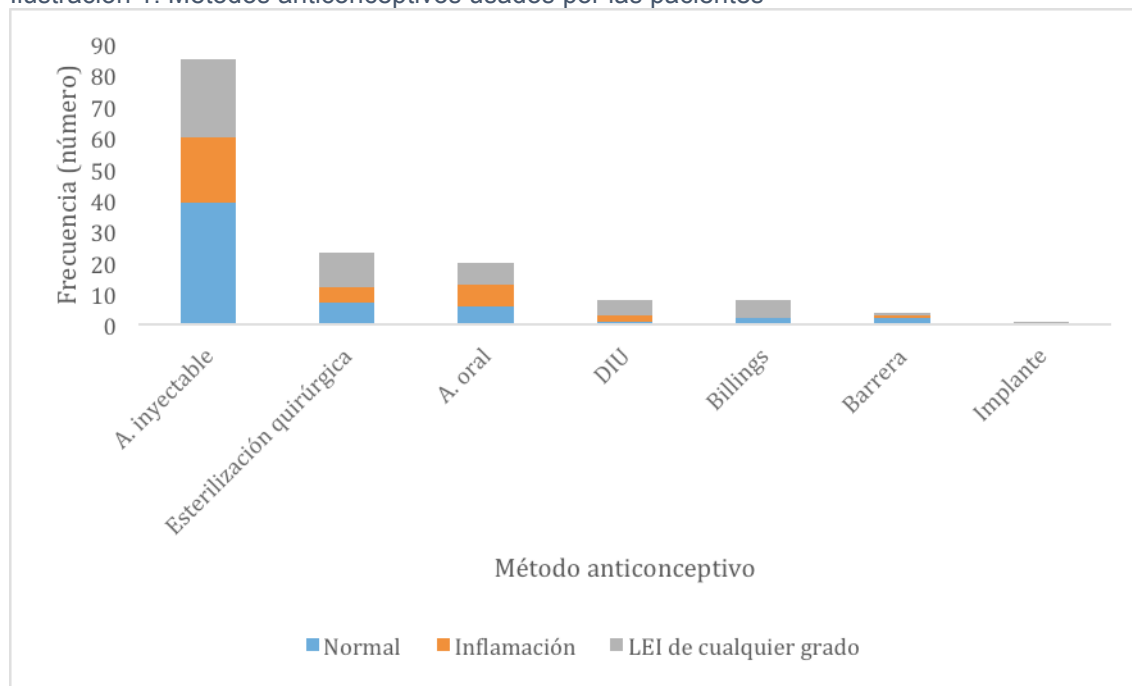
No	54 (96.4)	28 (96.6)	42 (97.7)	124 (96.9)	
Usa anticonceptivos orales					.254 ^b
Sí	6 (10.7)	7 (24.1)	7 (16.3)	20 (15.6)	
No	50 (89.3)	22 (75.9)	36 (83.7)	108 (84.4)	
Usa anticonceptivos inyectables					
Sí	39 (69.6)	21 (72.4)	25 (58.1)	85 (66.4)	.393 ^b
No	17 (30.4)	8 (27.6)	18 (41.9)	43 (33.6)	
Tiempo de uso de anticonceptivos orales, n (%)					.447 ^b
No aplica	50 (89.3)	22 (75.9)	36 (83.7)	108 (84.4)	
1 a 5 años	4 (7.1)	6 (20.7)	6 (14.0)	16 (12.5)	
6 a 10 años	1 (1.8)	1 (3.4)	1 (2.3)	3 (2.3)	
Más de 10 años	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	
Frecuencia con la que se realiza citología, n (%)					.001 ^b
Cada año	14 (25.0)	14 (48.3)	30 (69.8)	58 (45.3)	
Cada 2 años	25 (44.6)	6 (20.7)	7 (16.3)	38 (29.7)	
Cada 3 años	7 (12.5)	2 (6.9)	4 (9.3)	13 (10.2)	
Tiene más de 5 años de no hacérsela	10 (17.9)	7 (24.1)	2 (4.7)	19 (14.8)	
Respuesta de citología previa, n (%)					.001 ^b
Normal	40 (71.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	43 (33.6)	
Inflamación	5 (8.9)	25 (86.2)	0 (0.0)	30 (23.4)	
Lesión Intraepitelial	2 (3.6)	1 (3.4)	43 (100.0)	46 (35.9)	
No sabe	9 (16.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (7.0)	
Recibió tratamiento previo, n (%)					<.001 ^b
Sí	2 (3.6)	1 (3.4)	31 (72.1)	34 (26.6)	
No	54 (96.4)	28 (96.6)	12 (27.9)	94 (73.4)	
Durante cuánto tiempo recibió tratamiento, n (%)					<.001 ^b
1 año	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (51.2)	22 (17.2)	
2-3 años	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)	3 (2.3)	
4-5 años	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.8)	
Más de 5 años	1 (1.8)	1 (3.4)	5 (11.6)	7 (5.5)	
No aplica	55 (98.2)	28 (96.6)	12 (27.9)	95 (74.2)	
Ha tenido infecciones de transmisión sexual, n (%)					.260 ^b
Sí	22 (39.3)	17 (58.6)	17 (39.5)	56 (43.8)	
No	31 (55.4)	10 (34.5)	25 (58.1)	66 (51.6)	
No sé/ No estoy segura	3 (5.4)	2 (6.9)	1 (2.3)	6 (4.7)	
Se ha diagnosticado más de una vez con enfermedades de transmisión sexual, n (%)					.039 ^b
Sí	14 (25.0)	15 (51.7)	12 (27.9)	41 (32.0)	
No	42 (75.0)	14 (48.3)	31 (72.1)	87 (68.0)	

¿Ha recibido tratamiento para enfermedades de transmisión sexual? , n (%)				.118 ^b
Sí	18 (32.1)	16 (55.2)	16 (37.2)	50 (39.1)
No	38 (67.9)	13 (44.8)	27 (62.8)	78 (60.9)

- a.Prueba de Kruskal Wallis
- b.Prueba exacta de Fisher

La *Ilustración 1* muestra que de las 122 pacientes que han utilizado anticoncepción, 57% (n=85) usaron anticonceptivos inyectables, 15.4% (n=23) esterilización quirúrgica, 13.4% (n=20) anticonceptivos orales, 5.4% (n=8) dispositivos intrauterinos, 5.4% (n=8) método de Billings, 2.7% (n=4) método de barrera y 0.7% (n=1) implante. El color celeste indica a las pacientes normales, el anaranjado las pacientes con inflamación y el gris las pacientes con LEI de cualquier grado. No existen diferencias entre grupos.

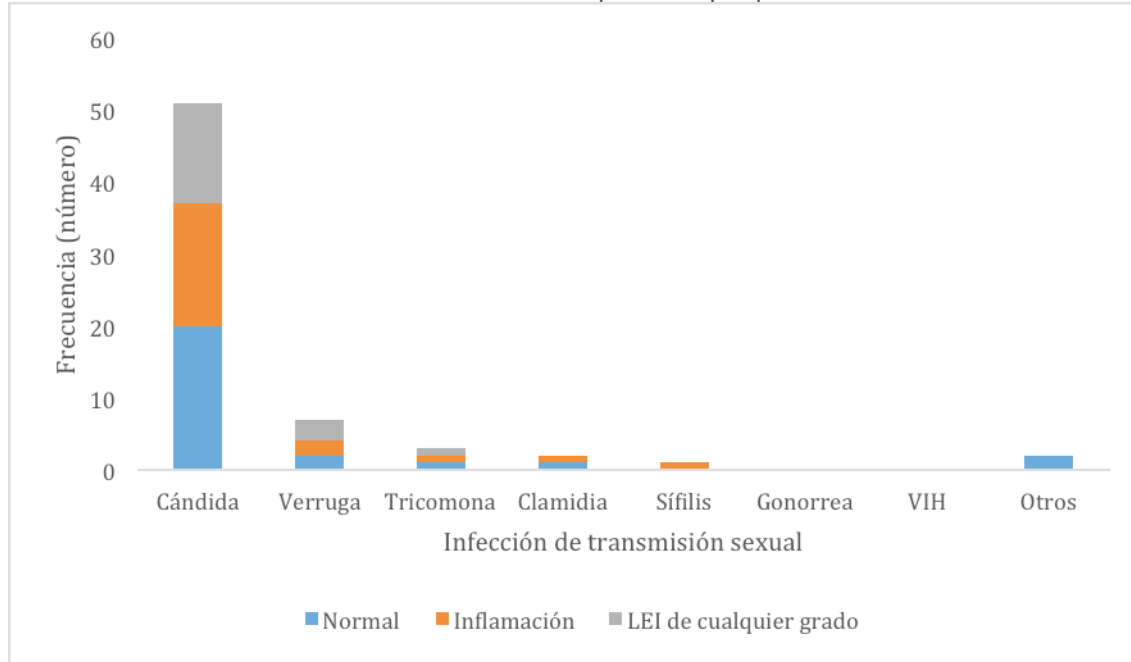
Ilustración 1. Métodos anticonceptivos usados por las pacientes



La *Ilustración 2* muestra que de las 66 pacientes con antecedentes de infecciones de transmisión sexual, 77.3% (n=51) tuvieron infección por *Candida*, 10.6% (n=7) presentaron

verrugas genitales, 4.5% (n=3) presentaron tricomoniasis, 3.0% (n=2) infección por clamidia y 1.5% (n=1) sífilis.

Ilustración 2. Infecciones de transmisión sexual reportadas por pacientes



En la *Tabla 4* se explora si las pacientes conocen sobre infecciones de transmisión sexual. No hubo diferencia en la categoría ¿Conoce sobre el VPH? Un 65.6% de las pacientes refirió conocer sobre el VPH.

Hubo diferencias estadísticas en las categorías ¿Sabe si se transmite [el VPH] por contacto sexual y puede causar cáncer de cérvix?, ¿De dónde obtuvo la información? y ¿Conoce sobre las infecciones de transmisión sexual? Hubo mayor proporción de pacientes normales que conocían sobre la transmisión del VPH que pacientes con inflamación o LEI de cualquier grado. El medio más común para conocer sobre el VPH fueron los medios de comunicaciones, las pacientes normales son las que más se enteraron del VPH a través de los medios de comunicaciones. Las pacientes que más conocen sobre infecciones de

transmisión sexual son las que presentaban inflamación, seguidas de las pacientes normales.

Tabla 4. Conocimientos sobre infecciones de transmisión sexual

Preguntas	Normal (n=56)	Inflamación (n=29)	LEI de cualquier grado (n= 43)	Total (n=128)	Valor p
¿Conoce sobre VPH ^a ?, n (%)					.879
Sí	36 (64.3)	20 (69.0)	28 (65.1)	84 (65.6)	
No	17 (30.4)	9 (31.0)	14 (32.6)	40 (31.3)	
No se	3 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (3.1)	
¿Sabe si se transmite por contacto sexual y puede causar cáncer de cérvix? , n (%)					.025
Sí	37 (66.1)	16 (55.2)	24 (55.8)	77 (60.2)	
No	11 (19.6)	7 (24.1)	18 (41.9)	36 (28.1)	
No se	8 (14.3)	6 (20.7)	1 (2.3)	15 (11.7)	
¿De dónde obtuvo la información? , n (%)					.004
Medio de comunicación	29 (51.8)	11 (37.9)	11 (25.6)	51 (39.8)	
Amiga o vecina	3 (5.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	5 (3.9)	
No sé/No estoy segura	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	
UCSF ^b	4 (7.1)	2 (6.9)	13 (30.2)	19 (14.8)	
No aplica	18 (32.1)	14 (48.3)	19 (44.2)	51 (39.8)	
¿Conoce sobre infecciones de transmisión sexual? n (%)					.005
Sí	45 (80.4)	25 (86.2)	29 (67.4)	99 (77.3)	
No	9 (16.1)	0 (0.0)	12 (27.9)	21 (16.4)	
No sé	2 (3.6)	4 (13.8)	2 (4.7)	8 (6.3)	

a. Virus del Papiloma Humano

b. Unidad Comunitaria de Salud Familiar

Factores de Riesgo Asociados y Validez de Hybrid Capture 2 (HC2)

No se encontró diferencia entre las pacientes HC2 positivas y el resto de la muestra. Se analizó la edad al primer parto, el número de hijos, la vía del parto, la edad a la primera relación sexual, el número de parejas durante la vida, el número de parejas en el último año, uso de anticonceptivos, frecuencia con que se realiza la citología, respuesta pasada de citología, respuesta actual de citología y antecedente de alguna infección de transmisión sexual.

Tabla 5. Comparación entre pacientes HC2 positivo y la tendencia de la muestra

Variables	HC2+ (n=28)	Total muestra (n=128)	Valor p
Edad al primer parto, n (%)			.765
Nulípara	2 (7.1)	5 (3.9)	
Menos de 17	10 (35.7)	37 (28.9)	
De 17 a 20	9 (32.1)	53 (41.4)	
Más de 20	7 (25)	33 (25.8)	
Número de hijos, n (%)			.471
Ninguno	2 (7.1)	5 (3.9)	
1 a 3 hijos	21 (75)	90 (70.3)	
4 o más hijos	5 (17.9)	33 (25.8)	
Vía del parto, n (%)			.449
Vaginal	17 (60.7)	91 (71.1)	
Cesárea	7 (25)	20 (15.6)	
Ambos	2 (7.1)	12 (9.4)	
No aplica	2 (7.1)	5 (3.9)	
Edad a la primera relación sexual, n (%)			.596
Menos de 17	18 (64.3)	69 (53.9)	
De 17 a 20	7 (25)	44 (34.4)	
Más de 20	3 (10.7)	15 (11.7)	
Número de parejas que ha tenido en su vida, n (%)			.534
1 a 2	21 (75.0)	95 (74.2)	
3 a 4	3 (10.7)	22 (17.2)	
Más de 4	4 (14.3)	9 (7.0)	
No sé/No estoy segura	0 (0.0)	2 (1.6)	
Número de parejas en el último año, n (%)			.470
1	26 (92.9)	120 (93.8)	
2 a 3	1 (3.6)	2 (1.6)	

Más de 4	1 (3.6)	1 (0.8)	
No sé/No estoy segura	0 (0.0)	1 (1.6)	
Ninguna		3 (2.3)	
Uso de anticonceptivos, n (%)			.438
Sí	26 (92.9)	122 (95.3)	
No	2 (7.1)	6 (4.7)	

Frecuencia con la que se realiza citología, n (%)			.674
Cada año	16 (57.1)	58 (45.3)	
Cada 2 años	7 (25.0)	38 (29.7)	
Cada 3 años	1 (3.6)	13 (10.2)	
Tiene más de 5 años de no hacérsela	4 (14.3)	19 (14.8)	
Respuesta de citología previa, n (%)			.691
Normal	7 (25.0)	43 (33.6)	
Inflamación	8 (28.6)	30 (23.4)	
Lesión Intraepitelial	10 (35.7)	46 (35.9)	
No sabe	3 (10.7)	9 (7.0)	
Respuesta de citología actual, n (%)			1.000
Normal/ inflamación	19 (67.9)	85 (66.4)	
LEI de bajo grado	8 (28.6)	37 (28.9)	
LEI de alto grado	1 (3.6)	6 (4.7)	
Ha tenido infecciones de transmisión sexual, n (%)			.489
Sí	11 (39.3)	56 (43.8)	
No	14 (50)	66 (51.6)	
No sé/ No estoy segura	3 (10.7)	6 (4.7)	

Para determinar la validez del Hybrid Capture 2 se comparó con la citología. Se realizó una tabla de dos por dos en la que se comparó el resultado positivo y negativo del HC2 con LEI de cualquier grado y resultado normal/inflamación. Posteriormente se calculó la sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos, tasa de falsos negativos, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positivo y valor de verosimilitud negativo en base a fórmulas *Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8*.

Sensibilidad y tasa de falsos negativos: Si una mujer tiene LEI de cualquier grado tiene un 20.5% de probabilidad de que la prueba de HC2 sea positiva y un 79.5% que sea un falsa negativa.

Especificidad y tasa de falsos positivos: Si la mujer tiene una citología normal o con inflamación tiene un 77.4% de probabilidad que la prueba de HC2 sea negativa y un 22.6% que sea un falsa positiva. Se observa que la tendencia es a que hallan más falsos negativos.

Valor predictivo positivo: Si el HC2 resulta positivo hay un 32.1% de probabilidad que la paciente presente un LEI de cualquier grado.

Valor predictivo negativo: Si el HC2 resulta negativo hay 65.0% de probabilidad que el resultado sea normal o inflamación.

Las razones de verosimilitud indican una contribución mínima del examen: El valor de 0.90 en la razón de verosimilitud positivo indica que existe una disminución mínima o casi inexistente en la probabilidad de presentar LEI de cualquier grado si el resultado del HC2 es positivo y el valor de 1.03 en la razón de verosimilitud negativo indica que existe un aumento mínima o casi inexistente en la probabilidad de presentar LEI de cualquier grado si el resultado de HC2 es negativo.

Tabla 6. Validez de prueba Hybrid Capture 2, tomando a la citología como Gold Standard. Parte 1

Hybrid Capture 2	LEI de cualquier grado n (%)	Normal-inflamación n (%)	Sensibilidad (%) ^e	Especificidad (%) ^f	Valor p
Positivo	9 (20.5) ^a	19 (22.6) ^b	20.5	77.4	.826 ^g
Negativo	35 (79.5) ^c	65 (77.4) ^d			

a. Pacientes con lesión y Hybrid Capture 2 positivo

b. Pacientes sin lesión y Hybrid Capture 2 positivo

c. Pacientes con lesión y Hybrid Capture 2 negativo

d. Pacientes sin lesión y Hybrid Capture 2 negativo

e. Sensibilidad calculada mediante fórmula $\frac{a}{a+c}$

f. Especificidad calculada mediante fórmula $\frac{d}{b+d}$

g. Prueba exacta de Fisher

Tabla 7. Validez de prueba Hybrid Capture 2, tomando a la citología como Gold Standard. Parte 2

Hybrid Capture 2	LEI de cualquier grado n (%)	Normal-inflamación n (%)	Tasa FP (%) ^e	Tasa FN (%) ^f	VPP (%) ^g	VPN (%) ^h
Positivo	9 (20.5) ^a	19 (22.6) ^b	22.6	79.5	32.1	65.0
Negativo	35 (79.5) ^c	65 (77.4) ^d				

a. Pacientes con lesión y Hybrid Capture 2 positivo

b. Pacientes sin lesión y Hybrid Capture 2 positivo

c. Pacientes con lesión y Hybrid Capture 2 negativo

d. Pacientes sin lesión y Hybrid Capture 2 negativo

e. Tasa de falsos positivos calculada mediante la fórmula $\frac{b}{b+d}$

f. Tasa de falsos negativos calculado mediante fórmula $\frac{c}{a+c}$

g. Valor predictivo positivo calculado mediante la fórmula $\frac{a}{a+b}$

h. Valor predictivo negativo calculado mediante la fórmula $\frac{d}{c+d}$

Tabla 8. Validez de prueba Hybrid Capture 2, tomando a la citología como Gold Standard. Parte 3

Hybrid Capture 2	LEI de cualquier grado n (%)	Normal-inflamación n (%)	Razón de verosimilitud positiva ^e	Razón de verosimilitud negativa ^f
Positivo	9 (20.5) ^a	19 (22.6) ^b	0.90	1.03
Negativo	35 (79.5) ^c	65 (77.4) ^d		

a. Pacientes con lesión y Hybrid Capture 2 positivo

b. Pacientes sin lesión y Hybrid Capture 2 positivo

c. Pacientes con lesión y Hybrid Capture 2 negativo

d. Pacientes sin lesión y Hybrid Capture 2 negativo

e. Razón de verosimilitud positiva o likelihood ratio positivo: $\frac{\text{sensibilidad}}{1-\text{especificidad}}$

f. Razón de verosimilitud negativa o likelihood ratio negativo: $\frac{1-\text{sensibilidad}}{\text{especificidad}}$

CAPÍTULO IX: DISCUSIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) se ha vuelto un tema de estudio muy importante en el área de la medicina gracias a su relación directa con el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino; es por esto que su determinación en muestras de células de cérvix por medio de métodos moleculares se ha vuelto una práctica bastante común e importante en países desarrollados. Por otra parte, en países en vías de desarrollo como El Salvador, aún no se encuentran disponibles los diferentes métodos de detección molecular para toda la población en general.

Este es el primer estudio realizado en El Salvador con mujeres del municipio de San Vicente. Actualmente, esta región es denominada como de alto riesgo por su alta incidencia de cáncer cervicouterino con un 9.9%⁷⁵, ocupando así el segundo lugar del total de cánceres en la región. Encontramos que el 22.6% de mujeres con citología previa negativa para LEI presentó un test HC2 positivo, lo que nos indica que la citología no ha sido capaz de detectar la presencia del VPH en las células del cérvix.

Como se ha descrito anteriormente en la teoría, las lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado presentan principalmente los genotipos 16 y 18 del VPH¹⁹. En este estudio se tomaron 38 mujeres (28.9% de la muestras) con LEI de bajo grado y 6 (4.7% de la muestras) con LEI de alto grado. Sin embargo, no se logró identificar los genotipos específicos del virus pues para esto hubiese sido necesario utilizar otro tipo de prueba molecular como la PCR.

A diferencia de los estudios publicados a nivel mundial, los cuales describen que el Test de Captura Híbrida 2 tiene una sensibilidad mayor al 95%⁶², encontramos en nuestra investigación una sensibilidad del 20.5% para esta prueba. Ahora bien, podríamos atribuir esta baja sensibilidad a que dentro de los casos con LEI, 31 mujeres (70.5%) referían haber recibido tratamiento previo al estudio y únicamente 13 (29.5%) nunca habían recibido ningún tratamiento. Si bien es cierto nuestra intención era comprobar la elevada sensibilidad clínica de esta prueba, para ello necesitábamos contar con un número suficiente de pacientes con lesiones de alto grado no tratadas previamente. En nuestra investigación uno de los criterios de inclusión especificaba que las pacientes no hubiesen tenido tratamiento previo; lastimosamente al momento de citar a las pacientes seleccionadas con la base de datos de la UCSF, éstas revelaban que ya habían recibido tratamiento por colposcopista. Es por ello que nos vimos obligados a realizar un cambio en nuestros criterios de inclusión aceptando así a pacientes tratadas previamente.

Para éste estudio se dividió la población en casos y controles, de los 44 casos tenemos que 31 pacientes ya habían sido tratadas, de las cuales 2 (1AG/1BG) resultaron ser VPH-AR positivas (HC2+) y 29 (4AG/25BG) resultaron ser VPH-AR negativas (HC2 -). Por otro lado, observamos que las pacientes que no recibieron tratamiento previo fueron 13 y que de éstas, 7 (53.8%) reportaron HC2 positivo, mientras que 6 (46.1%) reportaron HC2 negativo. Como conclusión podemos decir que encontramos un 6.4% de pacientes ya tratadas previamente que aún presentan el VPH de alto riesgo, mientras que el 93.5% de las pacientes ya no lo presentan; por lo cual según nuestros resultados, el test HC2 podría ser utilizado no solamente en el tamizaje primario de cáncer de cérvix sino también para el seguimiento de pacientes tratadas por una LEI, determinando si hay o no recurrencia/persistencia de la infección con VPH-AR. Esto último es comparable a otros

estudios realizados internacionalmente. A primera instancia, podemos mencionar un estudio realizado en Guangxi, China, con 158 pacientes confirmadas histológicamente para NIC2 y NIC3, previamente tratadas por un Procedimiento de Extirpación Electro Quirúrgico con Asa (LEEP, por sus siglas en inglés). En ese trabajo de investigación se encontraron a 25 pacientes con enfermedad residual o recurrente, de las cuales 16 presentaron resultados positivos para citología y/o ADN VPH-AR⁷⁶.

En el 2009 en Honduras se realizó una investigación donde se utilizó PCR para la detección de ADN del VPH en una población de 591 mujeres con citología normal, en donde los hallazgos reportaron una prevalencia del 51% del VPH⁷⁷. Para nuestro estudio también se tomaron en cuenta pacientes sanas, pero al ser un estudio de casos y controles solamente se incluyeron 84 mujeres con citologías previas normales o con inflamación. Dentro de estas, se reportaron 19 muestras (22.6%) positivas para ADN de VPH-AR. Esto es sumamente importante puesto que se pueden considerar como casos nuevos de una posible lesión intraepitelial. Además en otros estudios internacionales recientes se ha tratado de detectar casos nuevos por medio del Test de Captura Híbrida 2 (HC2) como método primario y único de tamizaje⁷⁸. En este estudio, si bien es cierto la muestra es pequeña y no muy representativa del total de la población, no se pueden ignorar estos resultados. Estas mujeres habían sido previamente catalogadas como normales por diagnóstico citológico, sin embargo, la presencia de carga viral de VPH puede dar lugar a cambios celulares en el cérvix dentro de los próximos años. Debido a esto, es necesario referir a estas pacientes para su control en Colposcopia, ya sea repitiendo una citología o una prueba de IVAA.

En nuestra investigación se determinó si existían controles/HC2+ que al ser referidos a colposcopia revelan alguna lesión que requiriera tratamiento. De las 28 mujeres referidas, al

momento solo han retornado 15 a la UCSF en la que se llevó a cabo la toma de muestras. De éstas pacientes 12 (80%) resultaron tener una lesión que necesitó tratamiento: 11 (91.6%) con citología previa normal y 1 (8.3%) con LEI BG. Esto demostraría una mayor sensibilidad clínica de la HC2 versus la citología por sí sola, puesto que las muestras positivas fueron detectadas de manera oportuna. Esto concuerda con datos internacionales recientes los cuales indican que las pruebas de VPH se recomendaban hacerlas conjuntamente con la citología, para determinar los pasos a seguir. Para una citología normal positiva con VPH+, según la ASCCP se recomendaba repetir el co-test en un año, y si el resultado se repetía positivo para VPH (o una citología anormal) entonces era necesario realizar una colposcopia. Sin embargo, actualmente, se han comenzado a utilizar las pruebas moleculares para detección del ADN de VPH-AR por sí solas para el tamizaje primario⁷⁸.

Con respecto a la especificidad a nivel mundial, el Test de Captura Híbrida 2 oscila entre el 73 al 96%⁵; sin embargo, en este trabajo encontramos una especificidad del 77.4%. Al contrario de la sensibilidad, este resultado sí demuestra similitud con estudios realizados a nivel internacional. Esto indica que las pacientes con una citología normal o con inflamación tienen un 77.4% de probabilidad que la prueba de HC2 sea positiva. Para éste estudio tenemos una tasa de falsos positivos de 22.6% y una tasa de falsos negativos de 79.5%. Es de suma importancia que una persona sana sea clasificada adecuadamente para evitar falsos positivos; es por esto que las pruebas confirmatorias del diagnóstico deben ser de alta especificidad.

Uno de nuestros principales objetivos era indagar sobre los factores de riesgo de las mujeres incluidas en el estudio y su asociación con la presencia del ADN de VPH. Es por esto que vemos la importancia de clasificar los factores de riesgo principales asociados con

las 28 pacientes que resultaron positivas para el HC2, cinco son los que destacan debido a su asociación con otros estudios internacionales, entre ellos tenemos que 64.3% de las pacientes tuvo su primera relación sexual antes de los 17 años, el 35.7% de pacientes tenían menos de 17 años en el momento del primer parto, 60.7% de éstas verificaron parto por vía vaginal, un 92.9% usaban anticonceptivos y solo el 57.1% se realizaba su citología cada año.

En términos generales, al indagar sobre la edad de la primera relación sexual, encontramos que el 53.9% de las mujeres reportan haber tenido su primera relación sexual antes de los 17 años, el 34.4% refirió que entre 17 a 20 años, mientras que el 11.7% fue más de 20 años. Ahora bien, se encontró que un 53.5% de las mujeres con LEI iniciaron su vida sexual antes de los 17 años de edad, siendo consistente con la literatura que indica que a menor edad de inicio de vida sexual, existe un mayor riesgo de exposición al VPH¹⁹.

Con respecto al número de parejas sexuales que una mujer ha tenido en su vida, el 74.2% refiere 1 a 2 parejas, el 17.2% de 3 a 4, el 7% de 4 o más, mientras que el 1.6% dijo no estar segura. A la vez, se estudió el número de parejas sexuales en el último año, para lo que se encontró que el 93.8% fue de 1 pareja, el 1.6% de 2 a 3 parejas, el 0.8% más de 4 y el 1.6% refiere no estar segura. Cabe mencionar que con estos datos no se logra establecer el desarrollo del cáncer cervicouterino en relación al número de parejas sexuales, puesto que el 7% de las mujeres en el estudio refieren más de 4 parejas sexuales en su vida y únicamente el 0.8% de ellas refieren más de 4 parejas durante un año.

Dentro de los hallazgos en factores de riesgo relacionados con la reproducción, obtuvimos que el 30.2% de las mujeres con LEI presentaron su primer parto antes de los 17 años, el 46.5% entre 17 a 20 años, el 20.9% mayores a 20 años. Con lo anterior, podemos

concluir que a diferencia de los estudios mencionados²³, las mujeres menores de 17 años no necesariamente son las que presentan el mayor riesgo de cáncer cervicouterino. Con respecto a la multiparidad, se encontró que el 2.3% del total de mujeres pertenece a las pacientes que jamás han estado embarazadas. Además, se encontró que el 72.1% de mujeres con LEI refieren 1 a 3 hijos, mientras que el 25.6% presenta 4 o más partos, por lo que no evidenciamos una relación proporcional entre la paridad y LEI. La literatura internacional nos indica que múltiples embarazos a término es directamente proporcional con la probabilidad de adquirir el VPH y desarrollar cáncer de cérvix²³. Sin embargo, nuestros resultados no son concordantes con los demás estudios.

Referente a la vía del parto, encontramos que un 67.4% de las pacientes con lesión han verificado partos vaginales, el 11.6% fueron por cesáreas, el 18.6% han sido por ambas vías. Este alto porcentaje en las mujeres que verificaron partos vaginales es concordante con estudios previos, donde se menciona que las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que tuvieron partos exclusivamente por cesárea²⁶.

Otro hallazgo del estudio referente a uno de los factores de riesgo ambientales, es sobre si la paciente ha fumado alguna vez en su vida. Los datos nos demuestran que un 85.2% de las mujeres en general nunca ha fumado en su vida; de éstas, el 76.7% de las mujeres con LEI nunca ha fumado. Esto último difiere de estudios encontrados a nivel internacional, ya que en estos se indica que mujeres tabaquistas tienen un mayor riesgo de presentar lesiones cervicales²⁷.

En referencia a los métodos anticonceptivos orales, los datos encontrados en esta investigación revelan que el 16.3% de las mujeres con LEI utilizaron ACO alguna vez en su vida y de estos, únicamente el 2.3% utilizaron este método por 6 a 10 años. Existe evidencia que tomar ACO durante un período de aproximadamente 10 años aumenta el riesgo de cáncer cervicouterino; sin embargo, un período menor a 5 años no se relacionaba con la presencia de cáncer³¹. Nuestros resultados no indican una concordancia con la literatura internacional, puesto que el porcentaje de usuarias de ACO es muy bajo en la población del municipio de San Vicente.

Por otra parte, entre los métodos anticonceptivos de barrera el más utilizado es el preservativo. De acuerdo con la literatura, este método ofrece una protección significativa para evitar la infección con VPH y el posible desarrollo de cáncer cervicouterino³³. De la población en estudio un 96.9% refieren no utilizar preservativo como método anticonceptivo, de éstas un 97.7% presentó LEI y solo el 2.3% de las pacientes con lesiones refirió hacer uso de éste, por lo que estudios concuerdan con el dato encontrado en ésta investigación.

Concerniente a los factores de riesgo socio culturales, los estudios internacionales demuestran que a menor nivel educativo, mayor es el riesgo que una mujer presente el VPH debido a la falta de conocimientos³⁵. Nuestros resultados indican que el 34.4% de mujeres de la población general y el 41.9% de las mujeres con diagnóstico de LEI presentan un nivel de educación básica, por lo tanto, podemos comprobar que no existe una relación entre la falta de información de las mujeres y el desarrollo de la enfermedad.

De acuerdo con los factores de riesgo económicos, estudios internacionales revelan que las mujeres con menores ingresos económicos presentan mayor vulnerabilidad para

desarrollar cáncer cervicouterino³⁴. En nuestra investigación se encontró que el 32.8% de la población general presenta ingresos mensuales menores de \$50. En las pacientes con diagnóstico de LEI, se encontró un 37.2% que presenta un ingreso mensual de \$50 a \$100. Esto nos indica que existe una relación inversamente proporcional entre los ingresos y el desarrollo de cáncer cervicouterino.

Conforme los factores de riesgo asociados con la educación en salud, cabe mencionar que los medios de comunicación y el sistema de salud son fuentes muy influyentes sobre la población²⁵. Encontramos que el 39.8% de las mujeres obtuvo sus conocimientos a través de los medios de comunicación y el 14.8% obtuvo sus conocimientos de las unidades comunitarias de salud familiar (UCSF). Si bien es cierto el porcentaje de conocimiento adquirido a través de los medios de comunicación es aceptable, el conocimiento impartido por medio de la UCSF revela una alta deficiencia en el sistema de prevención en salud a nivel comunitario.

Otro de los hallazgos del trabajo nos revela que un 65.6% de las mujeres en la población general tienen conocimientos básicos sobre el VPH; a su vez, un 60.2% de la población general y un 55.8% de mujeres con LEI conoce que el VPH se transmite por contacto sexual y puede causar el cáncer de cérvix. Por lo tanto, se concluye que alrededor de la mitad de las mujeres en el municipio de San Vicente sí poseen el conocimiento básico sobre el VPH, sin embargo la incidencia del cáncer cervicouterino aún se mantiene elevada. Esto da lugar a la necesidad de realizar más actividades promoviendo la educación sobre el VPH y el cáncer cervicouterino.

Al indagar sobre citologías previas, los resultados entre citología normal, inflamación y LEI fueron similares, con un 33.6%, 23.4% y 35.9%, respectivamente. Únicamente un 7% de las mujeres encuestadas desconocían la respuesta a su citologías previas. Esto nos indica que más del 90% de mujeres asisten a la respuesta de su citología y que las pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial previa son las que asisten con mayor frecuencia para sus controles. Con lo anterior, se comprueba que la educación sobre la importancia de asistir a sus controles de citologías y adecuado manejo es satisfactoria dentro de la población de mujeres en el municipio de San Vicente.

Además, nos interesaba conocer si posteriormente recibían tratamiento adecuado con respecto a la respuesta de su citología. En el 72.1% de los casos de pacientes con diagnóstico de LEI, se les proporcionó una referencia a Colposcopia para su adecuado manejo. Sin embargo, el 27.9% de estas pacientes nunca han recibido tratamiento en segundo nivel de atención. De estas pacientes con LEI, el 51.2% recibió tratamiento por únicamente un año y luego fueron referidas de nuevo a primer nivel de atención para control anual con citología. Por otro lado, el 11.6% de pacientes si fueron tratadas por más de 5 años. Tomando en cuenta estos resultados, podemos concluir que aproximadamente el 75% de la población recibe el manejo adecuado establecido por las guías del Ministerio de Salud, y dentro de estas, aprox. el 50% de las mujeres son manejadas eficazmente dentro de un año.

Se ha investigado mucho sobre los antecedentes familiares de cáncer relacionados a lesiones intraepiteliales, por lo que se menciona que alrededor de un 74 a 80% de las mujeres con este factor de riesgo podrían presentar lesiones cervicales en un futuro³⁸. Observamos que el 81.4% de las mujeres con LEI no presentan antecedentes familiares de

cáncer. Por ende, con nuestros hallazgos no podemos relacionar este factor a la población de nuestro trabajo, puesto que la mayoría de las mujeres no lo presentan.

Finalmente, gracias a estudios relacionados con las infecciones de transmisión sexual (ITS), se puede afirmar que adquirir cualquiera de éstas (como clamidia, herpes, gonorrea o sífilis), aumenta el riesgo de cáncer cervical en cualquier mujer⁴⁷; sin embargo, pero no se ha establecido una relación causal directa⁸². Se considera que las ITS que en su mayoría se relacionan con el VPH son: el VIH²⁷, la infección por *Chlamidia Trachomatis*⁴⁰, la infección por Virus de Herpes Zoster⁴⁵ y la Infección por *Treponema pallidum*⁴⁷. De acuerdo con los resultados de nuestra investigación la mayoría de mujeres tiene conocimientos sobre dichas enfermedades, obteniendo un 77.3% y un 67.4% en mujeres de la población en total y en mujeres con LEI, respectivamente. Además el 43.8% de la población general y 39.5% de las mujeres con LEI, ha presentado una ITS a lo largo de su vida. Predomina la infección por Cándida (Candidiasis), seguido por Verrugas, Tricomonas, Clamidia y Sífilis. Con respecto al tratamiento, un 39.1% del total de mujeres ha recibido tratamiento para las ITS y en mujeres con LEI un 37.2%.

Entre las ventajas de haber elaborado este trabajo podemos mencionar que destaca como el primer estudio hecho en El Salvador en el cual se empleó el Test de Captura Híbrida 2 para el tamizaje primario del ADN de VPH-AR en células del cérvix. Además, este estudio permitió conocer los factores de riesgo de mayor importancia epidemiológica para la población del municipio de San Vicente.

Los estudios de casos y controles muchas veces presentan problemas para definir la muestra de los casos, por lo que fácilmente se pueden obtener sesgos de selección,

información, confusión y discordancia de los datos en el tiempo. En nuestra investigación ésta fué una de las desventajas demostradas ya que no fué posible realizarlo con la población previamente establecida en los criterios de inclusión como se mencionó anteriormente.

En el transcurso de esta investigación nos hemos encontrado con ciertas limitantes, tales como: a) los reactivos del Test de Captura Híbrida 2 y todo material de laboratorio asociado tienen un costo elevado, debido a que no son utilizados en lo absoluto en el sector público a nivel nacional; b) número limitado de pacientes incluidas en el estudio debido al número de muestras disponibles; c) falta de personal capacitado para la toma adecuada de cada muestra cervical; d) falta de personal de salud capacitado para el uso y lectura de muestras con el Test de Captura Híbrida 2 en El Salvador; e) la dificultad para encontrar y seleccionar pacientes con LEI sin ningún tratamiento previo de las pacientes en los listados de la UCSF, ya que la mayoría de éstas ya habían sido enviadas a tratamientos previos con Ginecólogo; f) pacientes con LEI de difícil acceso geográfico en el municipio, g) dificultades para contactar telefónicamente a las mujeres; h) la resistencia de las pacientes para realizarse la prueba ante personal de salud masculino, i) se contaba con un tiempo límite predeterminado para completar este estudio.

En resumen, en El Salvador esta prueba aún no es accesible para pacientes en el sector público, puesto que debido a su elevado costo el sistema nacional de salud no lo proporciona. Es por esto que la citología siempre ha sido y seguirá siendo por muchos años, la prueba principal de tamizaje en el país. Sin embargo, es de gran importancia recalcar que se podría utilizar el Test de Captura de Híbrida 2 como una prueba coadyuvante que respalde el diagnóstico definitivo de la presencia de lesión o cáncer cervicouterino. Además,

se puede evaluar la posibilidad de emplear esta prueba como método de seguimiento al tratamiento de lesiones intraepiteliales, con el propósito de detectar pacientes con lesiones recurrentes o residuales.

CAPÍTULO X: CONCLUSIONES

Dentro de los propósitos de este estudio, se ha querido demostrar ciertas ventajas y desventajas con respecto al uso de la citología convencional y el Test de Captura Híbrida 2. Su alto costo en comparación a la citología convencional lo deja en mucha desventaja dentro de El Salvador. A esto, se debe agregar que también se debe invertir tiempo y dinero en la capacitación a personal de salud para el correcto procedimiento que este nuevo método conlleva. Es por todo esto que a nivel público en nuestro país, con mucha certeza, la citología no será reemplazada fácilmente por ningún otro método de tamizaje.

Sin embargo, lo anterior no implica que El Salvador no puede embarcarse en una nueva era de atención en salud junto con los avances tecnológicos de nuestra época. Al contrario, es de nuestro mayor interés aportar con este estudio una base sólida para nuevos métodos y guías de atención preventiva en el diagnóstico del cáncer cervicouterino en la mujer salvadoreña. No se debe ignorar la relevancia del Test de Captura Híbrida 2 en el diagnóstico de lesiones cervicales malignas. Puesto que, basándose en los datos obtenidos en este estudio se puede llegar a un consenso bastante práctico y de mucha relevancia en el área de prevención en salud pública.

Se propone utilizar ambos métodos como tamizaje de lesiones intraepiteliales. La citología permite observar cambios celulares con el tiempo; sin embargo, en ocasiones estos cambios se deben a otro tipo de patologías no asociadas con el VPH. Es acá cuando se evidencia que el Test de Captura Híbrida 2 sería indispensable para detectar directamente la presencia del VPH en las células del cérvix.

Si bien es cierto la citología seguiría siendo la prueba de escoge a nivel nacional, el Test de Captura Híbrida 2 sería de gran apoyo para determinar la presencia del VPH, la potencia en la que se encuentra el ADN del virus y el genotipo relacionado. De esta manera se podría obtener un perfil epidemiológico y clínico del estado de salud de la mujer mucho mas completo, logrando una evaluación integral y empleando una prevención primaria del cáncer cervicouterino, disminuyendo así la morbimortalidad en nuestro país.

CAPÍTULO XI: RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar nuevos estudios longitudinales a nivel departamental o nacional, con una mayor muestra poblacional que permita tener valores más significativos y representativos. Se debe continuar utilizando las nuevas pruebas moleculares disponibles, como lo son el Test de Captura Híbrida 2 (HC2) o Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), puesto que éstas representan una gran ayuda en la prevención del cáncer cervicouterino.

Los resultados positivos de dichos estudios, así como el aumento de información obtenida para el país, específicamente, llevaría a un aumento de interés no solamente en el sector privado (ONGs), si no también por parte del Ministerio de Salud de El Salvador.

Implementar guías nuevas y actualizadas de prevención en atención primaria que incluyan la citología convencional y al menos un test de prueba molecular para detección de ADN del VPH. Esto, con el objetivo final de proveer una estrategia de tamizaje temprana, moderna y completa; finalmente, aplicar un tratamiento acertado y eficaz en el cáncer cervicouterino.

CAPÍTULO XII: ANEXOS

ENCUESTA

INFORMACIÓN PERSONAL

1. Edad: _____

2. Dirección: _____

3. Municipio: _____

4. Departamento: _____

5. Estado civil:

- Casada
- Acompañada o en unión libre
- Divorciada
- Viuda
- Soltera

6. Número de hijos:

- Ninguno
- 1
- 2 a 3
- 4 a 6
- 6 o más

7. Edad de su primer parto:

- menos de 17

- de 17 a 20
- más de 20

8. Partos por vía vaginal o por cesárea:

- Vaginal
- Cesárea

9. Nivel educativo:

- Ninguno
- Básica
- Media
- Bachillerato
- Universitaria

10. Ingreso mensual familiar:

- menos de \$50
- de \$50 a \$100
- de \$100 a \$200
- de \$200 a \$500
- más de \$500

11. Ha fumado alguna vez en su vida:

- Si
- No

Si la respuesta anterior es sí,

- Cuántos cigarros al día actualmente? _____

12. Antecedentes de cáncer en su familia: (si la respuesta es no, pase a la siguiente pregunta)

- Si
- No

- No sé

Si la respuesta anterior es sí,

- Quién? _____
- Qué tipo de cáncer? _____

13. Ha escuchado hablar del VPH:

- Si
- No
- No sé

14. Sabe usted si el VPH se transmite por contacto sexual y puede causar cáncer de cérvix:

- Si
- No
- No sé

Si la respuesta anterior es si, de donde obtuvo la información?

- De algún medio de comunicación
- Amiga o vecina
- No sé / No estoy segura

PREGUNTAS GINECOLÓGICAS

1. A qué edad tuvo su primera relación sexual:

- menos de 17
- de 17 a 20
- más de 20
- no recuerdo

2. Cuantas parejas sexuales ha tenido a lo largo de su vida:

- 1
- 2 a 3
- 3 a 4
- más de 4
- No sé / No estoy segura

3. En el último año cuántas parejas sexuales ha tenido:

- 1
- 2 a 3
- 3 a 4
- más de 4
- No sé / No estoy segura

4. Ha utilizado algún tipo de método anticonceptivo:

- Orales
- Inyectables
- Implantes
- DIU
- De barrera
- Naturales
- Quirúrgicos

Si la respuesta anterior es anticonceptivos orales, cuanto tiempo lo ha utilizado:

- de 1 a 5 años
- de 5 a 10 años
- más de 10 años

5. Qué tan seguido se realiza su citología:

- cada año
- cada 2 años
- cada 3 años

- tiene más de 5 años de no realizarla

6. Qué resultados ha obtenido en sus citologías previas:

- Normal
- Inflamación
- Lesión Intraepitelial

7. Ha recibido algún tratamiento previo por lesiones en cérvix:

- Si
- No

Si la respuesta anterior es si, hace cuánto tiempo lo recibió:

- de 1 a 2 años
- de 2 a 3 años
- de 3 a 5 años
- más de 5 años

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

1. Conoce qué son las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS):

- Si
- No
- No sé / No estoy segura

2. Alguna vez ha tenido una infección/enfermedad de transmisión sexual (verrugas, clamidia, gonorrea, sífilis, herpes, tricomoniasis,etc.):

- Si
- No
- No sé / No estoy segura

Si la respuesta anterior es sí, conteste qué tipo de infección:

- Vaginitis (clamidia)

- Verrugas genitales (herpes genital)
- Sífilis
- Gonorrea
- Candidiasis
- Tricomoniasis
- Otra _____

3. Fue diagnosticada más de una vez por la misma infección:

- Si
- No

4. Recibió tratamiento para dicha infección:

- Si
- No

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

“Prueba de detección del ADN de VPH de alto riesgo mediante Test de Captura Híbrida 2: su utilidad en el tamizaje del cáncer cervicouterino en atención primaria en San Vicente, El Salvador.”

INVESTIGADORES:

Br. Roxana Corvera, Br. Mario Cruz, Br. Carlos Alemán,. Dr. Carlos Flores.

Co-Investigadores: Dr. Mauricio Maza, Lic. María Isabel Giménez

Este formulario de consentimiento informado se dirige a mujeres que son atendidas en la Unidad Comunitaria de Salud Familiar Periférica de San Vicente, las cuales se han realizado una o más citologías, y han sido previamente seleccionadas por los investigadores invitándolas a participar en la investigación.

PARTE I: Información

Introducción

La presente investigación realizada por un equipo de egresados de la Facultad de Medicina de la Universidad Dr. José Matías Delgado, se enfoca en estudiar el cáncer cervicouterino, el cual es uno de los tipos de cáncer que afectan a las mujeres a nivel mundial. Quisiéramos saber si está dispuesto a participar y antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, si no entiende una de las preguntas, estamos a su disposición para informarle y explicarle dicho enunciado. La participación en el estudio no es obligatoria, usted decide si desea o no participar en éste, o retirarse en el momento en que usted se sienta incómoda.

Propósito

El cáncer cervicouterino es una de las enfermedades más comunes y uno de los tipos de cáncer que más afectan a las mujeres de nuestro país. Los métodos de detección del cáncer que se usan actualmente para detectar el cáncer cervicouterino, no son tan buenos como nos gustaría que fueran. Existe un método de detección del cáncer que puede funcionar mejor en la detección de la persona enferma. El averiguar si el método de detección llamado “Test de Captura Híbrida 2” detecta mejor y más temprano el cáncer que los otros métodos usados en ésta Unidad de Salud, como la citología, es la razón por la que hacemos este estudio.

Tipo de Intervención de Investigación

Esta investigación incluirá una intervención similar a la toma de una citología.

Selección de participantes

Estamos invitando a mujeres con previa toma de citología en la Unidad Comunitaria de Salud Familiar Periférica de San Vicente, seleccionadas al azar del listado de resultados, para emplear en ellas un nuevo método de detección del cáncer y verificar si éste es más sensible que los empleados comúnmente.

Participación Voluntaria

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

Procedimientos y Protocolo

Necesitamos comprobar si la prueba llamada “Test de Captura Híbrida 2” es un método de detección del cáncer y determinar el serotipo más frecuente en la población de mujeres vicentinas. Para hacer esta investigación, colocaremos a las participantes en dos grupos. Los grupos son seleccionados por azar, al igual como lanzar una moneda al aire. Las participantes serán mujeres que en su citología previa hayan sido reportadas con Lesión Intraepitelial Escamosa de bajo grado, Lesión Intraepitelial Escamosa de alto grado, NIC1, NIC2, NIC3 ó CACU mientras que las participantes del otro grupo serán mujeres con citología previa con resultados “normales”; a toda mujer que haya sido identificada por los investigadores y que cumpla los criterios de inclusión, se le explicará en qué consiste el estudio. Si la persona seleccionada está de acuerdo en ser parte del estudio, se procederá a pasarle una encuesta, la cual consta de una serie de preguntas (posterior a la firma de este consentimiento). Dicha encuesta consta de 25 preguntas y tardará aproximadamente 10 minutos en ser llenada. Al finalizar con su encuesta usted podrá pasar a sala de espera donde posteriormente se llamará para la toma de su respectiva muestra por uno de los integrantes del equipo investigador. Durante la toma de la muestra, el médico investigador realizará la evaluación clínica para determinar la extensión de la lesión o el estado del cáncer. El médico investigador procederá a tomar la muestra del cérvix. Dicha muestra consiste en un cepillado del cérvix, el cual se colocará en un medio de transporte y posteriormente será almacenada y procesada en un laboratorio. Toda la información colectada estará en nuestros archivos, pero no veremos estos archivos, hasta que esté terminada la investigación. Esta es la mejor manera que tenemos para hacer una prueba sin que nos inflencie lo que pensamos o esperamos que suceda. Entonces compararemos cual de los dos métodos de detección del cáncer, da mejores resultados. Si existe algo que le preocupe, que le moleste ó quiera aclarar sobre la investigación, por favor hable conmigo o con alguno de los otros investigadores.

Descripción del Proceso

Una vez se realizó el procedimiento para la selección de pacientes se reciben en la Unidad de Salud y se les realizará un cuestionario. Posteriormente, previo consentimiento informado se procederá a tomar una muestra de cérvix por medio de un cepillado, similar a la que se obtiene

cuando se realiza una citología por lo que podría presentar una leve incomodidad y/o un leve sangrado temporal.

Duración

La investigación durará 2 meses en total. Durante ese tiempo, será necesario que venga a la clínica un solo día, por un máximo de 2 horas.

Efectos Secundarios

Al participar en este estudio usted no tiene ningún riesgo, de acuerdo con el procedimiento a realizar, usted podría presentar una leve incomodidad y/o un leve sangrado temporal.

Beneficios

Si usted participa en esta investigación, ayudará a reconocer los factores de riesgo que existen en las mujeres que son diagnosticadas con alguna neoplasia cervical y ayudará en un futuro a mejorar las condiciones que pueden predisponer al padecimiento de ésta así como a una detección temprana del cáncer por medio de un mejor método. Asimismo los resultados que se obtengan de las muestras, serán reportados a la unidad de salud por los investigadores. Puede que no haya beneficio para usted, pero es probable que su participación nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien disminuyendo el número de muertes por casos detectados tardíamente.

Compensación

Si usted accede a participar en el presente estudio, no será remunerada y tampoco tendrá costo alguno su participación directa en éste (relacionados con la entrevista, toma de la muestra para determinar la presencia y el tipo de VPH que está presente en su cérvix. Los costos relacionados con su tratamiento son independientes al estudio.

Confidencialidad

Con esta investigación, se realiza algo nunca antes realizado en San Vicente. Es posible que si otros miembros de la ciudad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cual es su número y se mantendrá la información encerrada en cabina con llave.

Resultados

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. No se compartirá información confidencial. Después de analizar las muestras y sacar las conclusiones por el equipo investigador, se publicaran los resultados para las pacientes que estén interesadas en conocer sus hallazgos mediante la prueba y aprender así de nuestra investigación.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no tiene porqué participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma a que sea tratado en esta clínica. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en esta clínica. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en esta clínica no será afectado en ninguna forma. Usted no tiene porqué tomar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que quiera. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.

Contacto

Este formulario, así como el estudio, han sido aprobados por el comité de ética Nacional. Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas:

Br. Roxana Corvera: teléfono 773756279
Br. Mario Cruz, teléfono 79400085
Br. Carlos Alemán, teléfono 79256876
Dr. Carlos Flores, teléfono 71299116
Lic. Maribel Giménez, teléfono 76410070

PARTE II: Formulario de Consentimiento

He sido invitado a participar en la investigación de un nuevo método de estudio de detección del VPH. Entiendo que me someteré a la toma de una muestra. He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir solo una leve incomodidad y/o un leve sangrado temporal. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que no se me recompensará. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____

Día/mes/año _____

Si es analfabeto

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Huella dactilar del participante _____

Firma del testigo _____

Fecha _____

Día/mes/año _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Día/mes/año _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado _____(iniciales del investigador)⁷⁴

CAPÍTULO XIII: BIBLIOGRAFÍA

1. ERVIK M, FERLAY J AND DIKSHIT R, SOERJOMATARAM I. Human Papillomavirus and Related Diseases in El Salvador [online]. 2012. [Accessed 15 August 2015]. Available from: www.hpvcentre.net/statistics/reports/SLV.pdf
2. GLOBOCAN. Fact Sheets by Cancer. [online]. 2016. [Accessed 15 September 2015]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. OPS. El cáncer de mama en las Américas, 2014. [online]. 2016. [Accessed 13 June 2015]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=17926&Itemid=270&lang=es
4. LAZCANO-PONCE, EDUARDO, LÖRINCZ, ATTILA T., SALMERÓN, JORGE, FERNÁNDEZ, IRMA, CRUZ, AURELIO, HERNÁNDEZ, PILAR, MEJIA, IVONNE AND HERNÁNDEZ-ÁVILA, MAURICIO, 2010, A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes & Control*. 2010. Vol. 21, no. 10, p. 1693-1700. DOI 10.1007/s10552-010-9598-2. Springer Science + Business Media. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+pilot+study+of+HPV+DNA+and+cytology+testing+in+50%2C159+women+in+the+routine+Mexican+Social+Security+Program.pdf>

5. AT, LÖRINCZ. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. - PubMed - NCBI. Ncbi.nlm.nih.gov [online]. 2016. [Accessed 15 July 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746031>

6. ALANIZ SÁNCHEZ, ALFREDO, FLORES GRIMALDO, JESÚS AND SALAZAR ALARCÓN, CRUZ ELENA. Factores de riesgo para el desarrollo de la displasia leve cervical. Revista de la Facultad de Medicina [online]. 2016. Vol. 52, no. 002]. Available from: <http://www.journals.unam.mx/index.php/rfm/article/view/14769>

7. AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Cervical. [online]. 2016. [Accessed 14 August 2015]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>

8. DIEGO, CRAIK AND MAURICIO, MAZA. Prevalencia del genotipo 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto grado (NIC 2 y 3) o cáncer cervico uterino (CACU) en el Hospital Nacional Especializado de Maternidad Dr. Raúl Arguello Escolán (HNM). Tesis doctoral. Universidad Dr. José Matias Delgado. Facultad de Medicina. Disponible en: [online]. 2014. Disponible en: <http://www.redicces.org.sv/jspui/bitstream/10972/1874/1/0001788-ADTESCP.pdf>

9. REIS, Nesrin, BEJI, Nezihe and KILIC, Dilek. Risk Factors for Cervical Cancer: Results from a Hospital-Based Case-Control Study. Connection.ebscohost.com [online]. 2011. [Accessed 15 August 2015]. Available from:

<http://connection.ebscohost.com/c/articles/67253461/risk-factors-cervical-cancer-results-from-hospital-based-case-control-study>

10. ZAPPACOSTA, ROBERTA, LATTANZIO, GIUSEPPE, VIOLA, PATRIZIA, IANIERI, MANUEL MARIA, GATTA, DANIELA MARIA PIA AND ROSINI, SANDRA, 2014, A very rare case of HPV-53-related cervical cancer, in a 79-year-old woman with a previous history of negative Pap cytology. *CIA*. 2014. P. 683. DOI 10.2147/cia.s57294. Dove Medical Press Ltd. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3998847/>

11. CASTELLSAGUÉ, XAVIER, 2008, Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2008. Vol. 110, no. 3, p. S4-S7. DOI 10.1016/j.ygyno.2008.07.045. Elsevier BV. Available from: http://www.researchgate.net/publication/23227017_Castellsague_XNatural_history_and_epidemiology_of_HPV_infection_and_cervical_cancer._Gynecol_Oncol_110_S4-S7

12. SCHLECHT, NICOLAS F., 2001, Persistent Human Papillomavirus Infection as a Predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *JAMA*. 2001. Vol. 286, no. 24, p. 3106. DOI 10.1001/jama.286.24.3106. American Medical Association (AMA). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=194502>

13. CASTELLSAGUÉ, XAVIER AND MUÑOZ, NUBIA, 2003, Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *JNCI Monographs* [online]. 2003. Vol. 2003, no. 31, p. 20-28. [Accessed 10 June 2015]. Available from: <http://jncimono.oxfordjournals.org/content/2003/31/20.full>

14. GHITTONI R, ET AL., 2010, The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2010. [Accessed 10 June 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ghittoni+R%2C+Accardi+R%2C+Hasan+U%2C+Gheit+T%2C+Bakary+B%2C+Tommasino+M.+The++++biological++++properties++++of++++E6++++and++++E7++++oncoproteins++++from++++human+papillomaviruses.+Virus+Genes+%282010%29+40%3A1%E2%80%9313>
15. FIELDS B. Fields Virology. Chapter 65. Papillomaviruses and Their Replication. [en línea]. DIANE E, HOWLEY P, DIANE E, ROBERT A, MALCOLM A. . Philadelphia, USA. By Lippincott Williams & Wilkins Publishers. August 2001. Pag 1777-1796. ISBN-10: 0-7817-6060-7. Available from: <https://books.google.com.sv/books?id=5O0somr0w18C&hl=es>
16. LÓPEZ A; LIZANO M. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología* 1 (2006): 31-55. Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1172193073.pdf>
17. SIDDIQA A, ZAINAB M, QADRI I, PARISH J, FARAZ M. Prevalence and Genotyping of High Risk Human Papillomavirus in Cervical Cancer Samples from Punjab, Pakistan. *Viruses* 2014; (6): 2762-2777. doi:10.3390/v6072762. Available from: www.mdpi.com/journal/viruses
18. AZUMA, Y., KUSUMOTO-MATSUO, R., TAKEUCHI, F., UENOYAMA, A., KONDO, K., TSUNODA, H., NAGASAKA, K., KAWANA, K., MORISADA, T., IWATA, T., AOKI, D. AND KUKIMOTO, I., 2014, Human Papillomavirus Genotype Distribution in Cervical Intraepithelial

Neoplasia Grade 2/3 and Invasive Cervical Cancer in Japanese Women. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 44, no. 10, p. 910-917. DOI 10.1093/jjco/hyu112. Oxford University Press (OUP). Available from: <http://jjco.oxfordjournals.org/content/44/10/910.full>

19. CLIFFORD G, FRANCESCHI S, AND DIAZ M, 2006, Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2006. [Accessed 12 June 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950015>

20. SHI R, DEVARAKONDA S, LIU L, TAYLOR H, AND MILLS G, 2014, Factors associated with genital human papillomavirus infection among adult females in the United States, NHANES 2007-2010. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2014. [Accessed 15 June 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25134828>

21. ANTIC LG, VUKOVIC D, VASILJEVIC M, ANTIC D, AND ALEKSOPULOS H., 2014, Differences in risk factors for cervical dysplasia with the applied diagnostic method in Serbia. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2014. [Accessed 18 June 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Differences+in+risk+factors+for+cervical+dysplasia+with+the+applied+diagnostic+method+in+Serbia>

22. ORTIZ R, URIBE C, DÍAZ L. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2004. Vol 55. No 2. pp 146-160. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1952/195214306007.pdf> ISSN: 0034-7434.

23. CANCER, INTERNATIONAL, 2006, Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women w... - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2006. [Accessed 18 June 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570271>
24. LIU P, XU L, SUN Y, AND WANG Z, 2014, The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2014. [Accessed 18 June 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667102>
25. WONG HY, LOKE AY, AND CHAN NH, 2011, Risk factors for cervical abnormalities among Hong Kong Chinese women: a large-scale community-based cervical screening program. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2011. [Accessed 5 July 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091197>
26. MA L, ET AL., BIAN M, LIU J, WANG X, AND PANG C, 2011, [Pregnancy related cervical cytological changes and clinical management]. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2011. [Accessed 9 July 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ma+L.%3B+Bian+M.%3B+Liu+J.%2C+Wang+X.%3B+Pang+C.%3B+et+al.+Pregnancy+related+cervical+cytological+changes+and+clinical+management>
27. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [database on the Internet]. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. Public-

access computer systems review [en línea]. Volumes 1 to 105*. [Fecha de consulta Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/risk-factors>

28. CALLEJA-MACIAS IE, KALANTARI M, AND BERNARD HU., 2009, Cholinergic signaling through nicotinic acetylcholine receptors stimulates the proliferation of cervical cancer cells: an explanation for the molec... - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2009. [Accessed 10 July 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19048619>

29. VACCARELLA S, HERRERO R, SNIJDERS PJ, DAI M, THOMAS JO, AND HIEU NT, 2008, Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2008. [Accessed 15 February 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316350>

30. APPLEBY P, BERAL V, BERRINGTON A, COLIN D, FRANCESCHI S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. *Int J Cancer* 2006; 118(6):1481-95. DOI: 10.1002/ijc.21493. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206285>

31. APPLEBY P, BERAL V, BERRINGTON A, COLIN D, FRANCESCHI S, GOODHILL A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for

16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. *Lancet* 2007; 370(9599):1609-21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5). Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cervical+cancer+and+hormonal+contraceptives%3A+collaborative+reanalysis+of+individual+data+for+16%2C573+women+with+cervical+cancer+and+35%2C509+women+without+cervical+cancer+from+24+epidemiological+studies>.

32. GIERISCH JM, COEYTAUX RR, URRUTIA RP, HAVRILESKY LJ, MOORMAN PG, AND LOWERY WJ, 2013, Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2013. [Accessed 17 July 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014598>

33. LAM JU, REBOLJ M, DUGUÉ PA, BONDE J, VON EULER-CHELPIN M, AND LYNGE E, 2014, No items found - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2014. [Accessed 23 July 2015]. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Condom+use+in+prevention+of+Human+Papillomavirus+infections+and+cervical+neoplasia%3A+systematic+review+of+longitudinal+studies.+J+Med+Screen.+2014+Mar%3B21%281%29%3A38-50>

34. KINGSLEY C, AND BANDOLIN S, [no date], Cultural and Socioeconomic Factors Affecting Cancer Screening, Early Detection and Care in the Latino Population — EthnoMed. *Ethnomed.org* [online]. [Accessed 18 August 2015]. Available from:

<https://ethnomed.org/clinical/cancer/cultural-and-socioeconomic-factors-affecting-cancer-screening-early-detection-and-care-in-the-latino-population>

35. ADEJUYIGBE FF, BALOGUN BR, SEKONI AO, AND ADEGBOLA AA, 2015, Cervical Cancer and Human Papilloma Virus Knowledge and Acceptance of Vaccination among Medical Students in Southwest Nigeria. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2015. [Accessed 12 October 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cervical%20cancer%20and%20human%20papillomavirus%20knowledge%20and%20acceptance%20of%20vaccination%20among%20medical%20students%20in%20southwest%20nigeria&cmd=correctspelling>

36. VD, TSU, 2009, Overcoming barriers and ensuring access to HPV vaccines in low-income countries. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2009. [Accessed 10 August 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19697756>

37. TERÁN-FIGUEROA Y, MUÑIZ P, MOYA MF, GALÁN-CUEVAS S, NOYOLA N, AND GUTIÉRREZ SO, 2015, [The burden of cervical cancer in patients with limited access to health services]. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2015. [Accessed 17 October 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ter%C3%A1n-Figueroa+Y.%3B+Mu%C3%B1izCarre%C3%B3n+P.%3B+Moya+MF.%3B+et+al.+The+burden+of+cervical+cancer+in+patients+with+limited+access+to+health+services.+Ginecol+Obstet+Mex.+2015+Mar%3B83%283%29%3A162-72.>

38. HUSSAIN SK, SUNDQUIST J, AND HEMMINKI K, 2008, Familial clustering of cancer at human papillomavirus-associated sites according to the Swedish Family-Cancer Database. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2008. [Accessed 12 August 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074353>
39. MADEDDU G, MAMELI G, CAPOBIANCO G, BABUDIERI S, MAIDA I, AND BAGELLA P, 2014, HPV infection in HIV-positive females: the need for cervical cancer screening including HPV-DNA detection despite successful HAART. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2014. [Accessed 23 September 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=HPV+infection+in+HIV-positive+females%3A+the+need+for+cervical+cancer+screening+including+HPV-DNA+detection+despite+successful+HAART>
40. FRONTELA M, RODRÍGUEZ Y, RÍOS M, HERNÁNDEZ M. Chlamydia trachomatis: a cofactor in the etiology of cervical cáncer. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2014; 40(1). Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol40_1_14/gin08114.html
41. CASTELLSAGUÉ X, DÍAZ M, de SANJOSÉ S, MUÑOZ N, HERRERO R, FRANCESCHI S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *JNCI J Natl Cancer Inst* (1 March 2006) 98 (5): 303-315. doi: 10.1093/jnci/djj067. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507827>

42. MULLINS TL, WIDDICE LE, ROSENTHAL SL, ZIMET GD, KAHN JA. Risk perceptions, sexual attitudes, and sexual behavior after HPV vaccination in 11-12 year-old girls. *Vaccine*. 2015 Jul 31; 33(32):3907-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.060. Epub 2015 Jun 23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mullins+TL.%2C+Widdice+LE.%2C+Rosenthal+S.L.%2C+et+al.+Risk+perceptions%2C+sexual+attitudes%2C+and+sexual+behavior+after+HPV+vaccination+in+1112+yearold+girls.+Vaccine.+2015+Jun+23.+pii%3A+S0264410X%2815%29008610.+doi%3A+10.1016%2Fj.vaccine.2015.06.060>
43. CASTRO-JIMENEZ, Miguel Ángel; VERA-CALA, Lina María y POSSO-VALENCIA, Héctor Jaime. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [online]. 2006, vol.57, n.3, pp. 182-189. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342006000300006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0034-7434.
44. CHICHAREON S, HERRERO R, MUÑOZ N, BOSCH FX, JACOBS MV, DEACON J, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *JNCI J Natl Cancer Inst* (1998) 90 (1): 50-57. doi: 10.1093/jnci/90.1.50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428783>
45. ARENDS M, BUCKLEY C, WELLS M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *Journal of Clinical Pathology*. 1998;51(2):96-103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC500501/>

46. WOODMAN CB, COLLINS S, WINTER H, BAILEY A, ELLIS J, PRIOR P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2001 Jun 9;357(9271):1831–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04956-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04956-4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410191>

47. BOSCH FX, LORINCZ A, MUÑOZ N, MEIJER CJLM, AND SHAH KV, 2002, The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. - PubMed - NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2002. [Accessed 4 September 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919208>

48. J. CUZICK, TERRY G, HO L, HOLLINGWORTH T, AND ANDERSON M, 1994, Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Cancer* [online]. 1994. Vol. 69, no. 1, p. 167. [Accessed 23 September 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1968760/>

49. BEAGLEHOLE R, BONITA R, KJELLSTROM T. Epidemiología básica. Washington: OPS;1994. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/discover?scope=%2F&query=Epidemiologi%CC%81a+ba%CC%81sica.&submit=>

50. DE SANJOSE, S., BOSCH, F.X. and CASTELLSAGUE, X., 2007, Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. [online]. 2007. [Accessed

http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13190827&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=40&ty=58&accion=L&o

51. REINA, JULIO C and MUNOZ, NUBIA, 2014, Vaccine against human Papilloma Virus. Colomb Med[online]. 2014. [Accessed 10 June 2015]. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225784/pdf/1657-9534-cm-45-03-00094.pdf>

52. GONZALEZ MARTINEZ, GERARDO and NUNEZ TROCONIS, JOSE, 2014, Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización. Investigación Clínica [online]. 2014. Vol. 55, no. 1, p. 82-92. [Accessed 15 May 2015]. Available from:

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0535-51332014000100009&script=sci_abstract

53. CASTLE, PHILIP E., WACHOLDER, SHOLOM, SHERMAN, MARK E., LORINCZ, ATTILA T., GLASS, ANDREW G., SCOTT, DAVID R., RUSH, BRENDA B., DEMUTH, FRANKLIN and SCHIFFMAN, MARK, 2002, Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. Cancer. 2002. Vol. 95, no. 10, p. 2145-2151. DOI 10.1002/cncr.10927. Wiley-Blackwell

54. MOSCICKI AB, et al., 2016, Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. - PubMed - NCBI. Ncbi.nlm.nih.gov [online]. 2016. [Accessed 10 May 2015].

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530628>

55. ZERTUCHE, J, SALAZAR, M, PENA, A and VERA, D, 2013, Marcadores inmunohistoquímicos para virus de papiloma humano. [online]. 2013. [Accessed 10 May 2015]. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2013/sm135f.pdf>
56. TORO, M and LLOMBART, A, 2005, Immunohistochemical detection of the high risk Human Papillomavirus (HPV)-L1 protein in uterine cervix cytologies and biopsies. [online]. 2005. [Accessed 10 May 2015]. Available from: <http://www.patologia.es/volumen38/vol38-num1/pdf%20patologia%2038-1/38-01-03.pdf>
57. KREIMER AR, et al., 2007, Viral determinants of human papillomavirus persistence following loop electrical excision procedure treatment for cervical intraepithelial neoplasia... - PubMed - NCBI.Ncbi.nlm.nih.gov [online]. 2007. [Accessed 11 May 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220326>
58. CASTANO, M and HURTADO, G, 2012, Test de VPH (captura de híbridos I I) en pacientes tratadas con radiofrecuencia. [online]. 2012. [Accessed 11 May 2015]. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2012/imi121c.pdf>
59. MARLOW, A and WALLER, J, 2014, Communicating the changes to cervical cancer screening in England: the choice to have and HPV test. [online]. 2014. [Accessed 11 May 2015]. Available from: http://discovery.ucl.ac.uk/1433508/1/Marlow,_Communicating_the_changes_to_cervical_cancer,_Womens_Health_editorial_-_UCL_repository.pdf

60. BALL, E, 1998, Virus Papiloma Humano. Biología Molecular, Genética y Mecanismo Oncogénico. Parte I. [online]. 1998. [Accessed 11 May 2015]. Available from: <http://uniciencia.ambientalex.info/infoCT/Virpaphumbiomolgenmeconcve.pdf>
61. BOUVARD, V, BAAN, R, STRAIF, K, GROSSE, Y, SECRETAN, B and EL GHISSASSI, F, 2009, A review of human carcinogens. Part B: biological agents. Lancet Oncol [online]. 2009. [Accessed 15 May 2015]. Available from: <http://research.ku.dk/search/?pure=en/publications/a-review-of-human-carcinogenspart-b-biological-agents%2822d2dcc9-7513-4f04-93ee-a72e339227bc%29/export.html>
62. GARCIA, A, 2016, Utilidad clínica de la prueba de Captura de Híbridos en la detección del Cáncer del Cuello Uterino. Instituto de Investigaciones Biomédicas e Instituto Nacional de Cancerología Instituto Nacional de Cancerología [online]. 2016. [Accessed 15 May 2015]. Available from: <http://199.217.116.77/shares/download/d5osw9osp6um5it>
63. GILLIO-TOS A, et al., 2016, Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. - PubMed - NCBI. Ncbi.nlm.nih.gov[online]. 2016. [Accessed 15 May 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23804385>
64. SANKARANARAYANAN, R, NENE, B, SHASTRI, S, JAYANT, K, MUWONGE, R and BUDUKH, A, 2009, HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. N Engl J Med [online]. 2009. [Accessed 15 May 2015]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0808516>

65. GONZALEZ, J and MENJIVAR, E, 2007, Guia técnica para el manejo y control del cáncer invasor de cérvix. Ministerio de salud pública y asistencia social. [online]. 2007. [Accessed 15 July 2015]. Available from: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/guia/Guia_manejo_y_control_cancer_invasor_cervix.pdf

66. ARGUETA, E, GARCIA, Y, GONZALEZ, R, MOLINA, S and DE HERNANDEZ, M, 2011, Manual para el control de calidad de la citología cervicouterina. Ministerio de salud de El Salvador [online]. 2011. [Accessed 15 July 2015]. Available from: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/manual/manual_citologia_cervicouterina.pdf

67. MAZA, J, NAVARRO, J, ALCIDES, H, SERPAS, M, GARCIA, E and ZARATE, J, 2011, Guia técnica de prevención y control de cáncer de cérvix. Ministerio de salud de El Salvador [online]. 2011. [Accessed 15 July 2015]. Available from: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/guia/Guia_preven_cancer_cervix.pdf

68. OPS/OMS, 2013, Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. [online]. 2013. [Accessed 19 July 2015]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/105132/1/9789275318331_spa.pdf

69. WHO, 2013, Comprehensive cervical cancer prevention and control - a healthier future for girls and women. [online]. 2013. [Accessed 15 July 2015]. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241505147/en/>
70. GARCIA, A, 2003, Vaccines against human papillomavirus and perspectives for the prevention and control of cervical cancer. Salud Publica Mex [online]. 2003. [Accessed 15 July 2015]. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v45s3/v45s3a18.pdf>
71. CORTES, J, 2016, La vacunación frente al virus del papiloma humano. Consenso 2011 de Sociedades Científicas Españolas [online]. 2016. [Accessed 15 July 2015]. Available from: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf
72. TIRADO, L, MOHAR, A, LOPEZ, M, GARCIA, A, FRANCO, F and BORGES, G, 2005, Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. Salud Pública Méx [online]. 2005. [Accessed 19 July 2015]. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/106/10647504.pdf>
73. DIGENE CORPORATION, 2007, An In Vitro Nucleic Acid Hybridization Assay with Signal Amplification using Microplate Chemiluminescence for the Qualitative Detection of Human Papillomavirus (HPV) Types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68 in Cervical Specimens. [online]. 2007. [Accessed 17 January 2016]. Available from: <http://www.thehpvtest.com/~media/5C4BD0982BED4E3788F65B36AF829AAD.ashx>

74. CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE ESTUDIOS EN BIOETICA, 2016, Formatos para documentos de Consentimiento Informado elaborados por la OMS. Formulario de Consentimiento Informado. [online]. 2016. [Accessed 12 July 2015]. Available from: <http://www.uchile.cl/portal/investigacion/centro-interdisciplinario-de-estudios-en-bioetica/documentos/75657/documentos-de-consentimiento-informado-elaborados-por-la-oms>

75. OPS/OMS/MINSAL, 2015, Diagnóstico situacional del cáncer en El Salvador. [online]. 2015. [Accessed 5 February 2016]. Available from: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/otrosdoc/Diagnostico_situacional_del_cancer_en_el_salvador.pdf

76. MO, LZ, SONG, HL, WANG, JL, HE, Q, QIU, ZC and LI, F, 2015, Pap Smear Combined with HPV Testing: A Reasonable Tool for Women with High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated by LEEP. - PubMed - NCBI. Asian Pac J Cancer Prev [online]. 2015. [Accessed 7 February 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028089>

77. TABORA, N, BAKKERS, J, QUINT, W, MASSUGER, L, MATUTE, J, MELCHERS, W and FERRERA, A, 2009, Human papillomavirus infection in honduran women with normal cytology. Cancer Causes & Control[online]. 2009. Vol. 20, no. 9, p. 1663-1670. [Accessed 10 February 2016]. DOI 10.1007/s10552-009-9414-z. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767515/Springer Science + Business Media>

78. HUH, WK, AULT, KA, CHELMOW, D, DAVEY, DD, GOULART, RA and GARCIA, FAR, 2015, Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. - PubMed - NCBI. Gynecol Oncol [online]. 2015. [Accessed 10 February 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569009>