

Resultados cito-colpo-histológicos

en lesiones del cuello uterino en pacientes en edad fértil de la consulta ginecológica del Centro Materno Pediátrico Zulia, 2015-2016. Maracaibo–Zulia, Venezuela

Results of cyto-colpo-histology in cervical lesions in patients of fertile age of the gynecological office of the Centro Materno Pediátrico Zulia, 2015-2016. Maracaibo – Zulia, Venezuela

Dra. Karina De Sousa. <https://orcid.org/0000-0002-0859-4304>

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Prof. Agregado Universidad del Zulia (L.U.Z) Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Departamento de Ciencias Morfológicas Cátedra: Anatomía, de la Universidad del Zulia (L.U.Z). CI: 11.892.876. Correo: karinads69@gmail.com

Dr. Eudomaro José Colmenares <https://orcid.org/0000-0003-1631-594>

Especialista en Cirugía General. Prof. Agregado Universidad del Zulia (L.U.Z.) Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Departamento de Ciencias Morfológicas Cátedra: Anatomía, de la Universidad del Zulia (L.U.Z). CI: 11.767.154. Correo: ccvcolmenareslugo@gmail.com

Resumen

Objetivo: Evaluar los resultados citológicos, colposcópicos e histológicos cervicales en pacientes en edad fértil que acuden a la consulta Ginecológica del Centro Materno Pediátrico Zulia, Torre Rab.

Métodos: Estudio prospectivo, descriptivo, transversal. Se incluyeron 112 pacientes en edades comprendidas entre los 15 y 43 años que hubiesen iniciado relaciones sexuales, con hallazgos citológicos y/o histológicos de patología cervical, a las cuales se les tomó muestra para determinar ácido desoxirribonucleico de virus de papiloma humano por reacción en cadena de polimerasa, se realizó colposcopia y de presentar cambios, se tomó biopsia. Se registraron factores de riesgo a partir de la historia clínica.

Resultados: La edad promedio fue 27 ± 1 años, el inicio de las relaciones sexuales fue 15 ± 1 años, el número de parejas sexuales tuvo una mediana de 2. En 50 pacientes se encontró un solo tipo viral (44,6%), el más frecuente fue el tipo 6 (60%). El hallazgo citológico más frecuente fue lesión intraepitelial cervical de bajo grado con 63 pacientes. El epitelio acetoblanco plano se presentó en 17 pacientes. El diagnóstico histológico más frecuente fue LIE de bajo grado (69,6%).

Conclusiones: Las lesiones premalignas y el cáncer cervical constituyen un riesgo alto de morbimortalidad en pacientes en edad fértil.

Palabras clave: lesión intraepitelial, edad fértil, VPH

Abstract

Objective: To evaluate the cytological, colposcopy and cervical histological results in patients of fertile age who attended the Gynecology Clinic of the Centro Materno Pediátrico Zulia, 2015-2016. Maracaibo.

Methods: Prospective, descriptive, cross-sectional study. 112 patients were included between the ages of 15 and 43 who had initiated sexual intercourse, with cytological and/or histological findings of cervical pathology, which were sampled to determine human papilloma virus deoxyribonucleic acid by chain reaction of polymerase, colposcopy was performed and if there were changes, a biopsy was taken. Risk factors were recorded from the clinical history.

Results: The average age was 27 ± 1 year, the onset of sexual intercourse was 15 ± 1 year, and the number of sexual partners had a median of two. In 50 patients a single viral type was found (44.6%), the most frequent was type 6 (60%). The most frequent cytological finding was low-grade cervical intraepithelial lesion with 63 patients. The flat acetowhite epithelium occurred in 17 patients. The most frequent histological diagnosis was low grade LIE (69.6%).

Conclusions: Premalignant lesions and cervical cancer constitute a high risk of morbidity and mortality in patients of fertile age.

Key words: intraepithelial lesion, fertile age, HPV

El cáncer cervicouterino (CCU) es la principal causa de muerte por neoplasia en mujeres en edad fértil de países en vías de desarrollo¹. Se ha calculado que en todas las Américas, cada año se presentan casi 120000 nuevas pacientes con cáncer de cérvix uterino y más aún en mujeres de América Latina y el Caribe; América del Norte tiene la morbilidad y mortalidad más baja. La incidencia varía de unas naciones a otras. Se observan tasas muy bajas en Israel (4,5 por 100000 mujeres), en Connecticut Estados Unidos (9,8) y en Nueva Zelanda (9,9). Muy elevada en Cali, Colombia (62,8); en Recife, Brasil (58,1) y Dinamarca (31,6)².

En Venezuela, la tasa bruta de incidencia en 2015, según los datos notificados al Registro Nacional de Cáncer fue de Fuente: Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2015. La incidencia fue de 4076 por 100000 mujeres y la tasa de mortalidad fue de 1630 por 100000 habitantes, se encontró con menor tasa solamente a Estados Unidos y Canadá con 3,0 y 2,9, respectivamente³. Se calcula que actualmente que en el mundo lo padecen más de un millón de mujeres. La mayoría de ellas no han sido diagnosticadas ni tienen acceso a un tratamiento que podría curarlas o prolongarles la vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las mujeres en edad fértil se encuentran en un rango entre 15 a 44 años de edad, incluyendo en este grupo a las adolescentes y mujeres adultas⁴⁰. De igual manera, las mujeres se ven más afectadas que los hombres por infecciones transmitidas por vía sexual. Así, la OMS calcula que, en América Latina y en África, una de cuatro mujeres padece infecciones tratables como gonorrea, clamidia, sífilis o tricomoniasis. Al mismo tiempo, las mujeres tienen un acceso limitado a los servicios de diagnóstico y tratamiento¹.

Otro virus que se transmite por contacto sexual y que pone en riesgo la salud de las mujeres es del papiloma humano (VPH). El virus del papiloma humano es altamente contagioso y se calcula que la mayoría de las mujeres y los hombres sexualmente activos tienen una infección con VPH en algún momento de su vida²¹. Mientras que la mayoría de las infecciones con el VPH son de corta duración y no ponen en peligro la salud de la mujer, la permanencia de la infección genital puede causar cáncer cervicouterino, el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres⁴⁰. Este cáncer puede ser prevenido por una vacuna y mediante análisis regulares a los que es limitado el acceso en los países en vías de desarrollo.

El comienzo precoz de las relaciones sexuales ha traído como consecuencia un aumento en las infecciones de transmisión sexual. Las adolescentes, junto con las adultas jóvenes, en particular el grupo etario de 15 a 25 años, presentan la mayor tasa de prevalencia³⁵. Se prevé que, sin atención urgente, las defunciones debidas a cáncer cervicouterino podrían aumentar casi un 25% durante los próximos 10 años³⁴.

Uno de los avances en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales de bajo grado NIC, la cual es una lesión precursora del cáncer del cuello uterino que ha sido ampliamente

estudiada y discutida desde la década del treinta y hasta la actualidad. Se caracteriza por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares y se han subdividido en tres grados según su extensión y gravedad: I, II y III. Si la displasia está confinada al tercio inferior del epitelio estamos en presencia de una NIC I también conocida como lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-BG); si implica los dos tercios inferiores se denomina lesión intraepitelial de alto grado (LIE II) y si las anomalías nucleares afectan a más de dos tercios de todo el espesor del epitelio están en presencia de una NIC III²⁶.

Estas dos últimas denominaciones en conjunto se conocen también como: Lesiones intraepiteliales de alto grado (LIE-AG), las cuales se han integrado en diferentes clasificaciones desde la propuesta por Papanicolaou hasta el actual Sistema Bethesda^{7,8}. La citología, colposcopia y biopsia han llegado a ser sistemas complementarios para las pacientes con patología cervical. La citología cervicovaginal es un método de ayuda diagnóstica para detectar lesiones escamosas intraepiteliales, así como carcinomas invasores; deberá complementarse con estudios de correlación como la colposcopia y toma de biopsia para aumentar la certeza diagnóstica⁵.

La citología y la colposcopia se han utilizado a través de los años con el objetivo de diagnosticar las afecciones premalignas y malignas del cérvix uterino; sin embargo, el estudio histológico es el que resulta concluyente para poder establecer el diagnóstico. Este puede realizarse por una biopsia en sacabocados, la conización con bisturí y la que se realiza con asa diatérmica, hoy por hoy, una técnica conservadora de la fertilidad que permite diagnosticar y tratar en el mismo momento.

A pesar de ser la infección por papiloma virus humano (VPH) la causa necesaria del cáncer de cérvix, no es de ninguna manera suficiente para el desarrollo de este tumor^{24,35}. La persistencia del virus en el epitelio cervical es el factor más importante de riesgo de desarrollo de lesiones displásicas y de cáncer de cuello⁹. Los factores que influyen en la persistencia del virus son cofactores virales, genéticos y relacionados con la conducta de la mujer o medioambientales. Entre los factores medioambientales que favorecen una infección persistente, se señalan otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, edad temprana del primer coito, multiparidad, promiscuidad sexual y pareja que tengan o hayan tenido numerosas parejas sexuales^{4,7}. Por eso se tomó como objetivo conocer los resultados citocolpo-histológicos en las pacientes en edad fértil que asisten a la consulta de patología de cuello uterino del Centro Materno Pediátrico Zulia en el periodo 2015-2016. Entre 1998 y 2000, Mendoza y col.³⁷ realizaron un estudio para evaluar factores asociados a la presencia de lesiones cervicales por virus del papiloma humano en mujeres de 10 a 24 años. El mayor porcentaje de pacientes presentó VPH como lesión única, aunque a un tercio de las mismas se les encontró VPH asociado a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I. La mayoría de las pacientes presentaron infecciones vaginales mixtas. En un estudio sobre la relación entre las enfermedades de transmisión sexual (ETS) y la neoplasia cervical, fueron examinados 108 casos, el 97% presentó una ETS y las lesiones premalignas tenían

una prevalencia de 6,48%. La adolescencia fue considerada por largo tiempo como una etapa de tránsito entre la niñez y la adultez y, por tanto, se le dedicaba escasa atención¹⁰.

En la medida en que las sociedades se han ido desarrollando, la adolescencia ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia; esto está dado, entre otras cosas, por el incremento de años de vida de los individuos que deberán ser dedicados a la instrucción y el estudio, lo que prolonga que alcancen su independencia económica y social, por lo que el porcentaje de población en estos grupos de edades aumenta y se convierte en una cifra importante. El VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. En la actualidad es considerado como necesario pero no suficiente como agente causal²⁸.

La mayoría de las infecciones genitales por VPH son transmitidas por contacto sexual directo sin que haya evidencia de lesiones, produce una infección selectiva del epitelio de la piel y de la mucosa genital. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas¹⁹. La infección por el VPH en el aparato genital, sobre todo por algunos subtipos llamados oncogénicos, juega un papel relevante en la aparición de las lesiones intraepiteliales y su posible evolución al cáncer invasor de cuello uterino. Existe además un importante grupo de factores de riesgo o cofactores que asociados a la infección por el VPH pueden producir cambios celulares en el cuello uterino³³. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de 7 exposición al VPH, Por ejemplo, las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanentes u ocasionales²⁴. El inicio temprano de las relaciones sexuales implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cérvico-uterinos 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 mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando se tiene a los 21 años³⁰.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal que incluyó una muestra de 112 pacientes en edad fértil (15 a 44 años) que hubiesen iniciado relaciones sexuales y quienes tuviesen patología cervical diagnosticada por citología o histología. Se excluyeron pacientes embarazadas, con sangrado activo, infecciones agudas y/o con malformaciones de tracto genital que impidieran la evaluación cervical. Todas las pacientes incluidas firmaron el formulario de consentimiento informado.

Y la aprobación del Comité de Ética del Hospital?

Con la paciente en posición ginecológica, previa colocación de un espéculo de Graves se procedió a tomar la muestra de hisopado cervical (exocérvix y endocérvix) para tipifica-

ción viral, se realizó colposcopia, si esta mostraba alguna anomalía colposcópica se procedió a tomar muestra para estudio histológico, en caso de presentar colposcopia sin anomalía se procedió a tomar muestra para realizar estudio histológico de canal endocervical. Se identificaron las muestras y se enviaron para su procesamiento. El estudio histológico y la tipificación viral se realizaron en laboratorio privado mediante la técnica de PCR. Se registraron datos de identificación de la paciente y los factores de riesgo. Todas las pacientes recibieron tratamiento según las pautas y criterios del Servicio. Se registró la edad de las pacientes, edad inicio de las relaciones sexuales, obstétricos (partos y abortos), hábitos tabáquicos así como los resultados citológicos según la clasificación Bethesda, los resultados colposcópicos definida siguiendo los criterios de la nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical, los resultados de las biopsias por la clasificación Bethesda y la tipificación viral. El presente estudio es de cohorte prospectiva, descriptivo transversal. Todos los datos son descritos mediante frecuencias absolutas, %, media y desviación estándar, mediana y moda, comparadas mediante diferencias de proporciones, diferencia de medias para un valor de $P < 0,05$.

Resultados

Se evaluaron 112 pacientes portadoras de patología cervical, de las cuales 22 pacientes (19,64%) presentaron citología positiva al momento del ingreso, 32 (28,57%) tenían biopsias positivas y 58 (51,78%) se incluyeron por presentar biopsia y citología patológicas. En relación con el resultado de la tipificación viral, 50 pacientes (44,6%) resultaron positivas. De estas 50 pacientes, 30 pacientes (60% presentaron tipificación positiva para un solo tipo de virus el 6, y 7 pacientes (14%) para más de un tipo viral ($Z=14,596$ $P=0,001$). Hubo 62 pacientes (55%) con resultados negativos para tipificación viral. En los 7 casos donde se observó más de un tipo viral, las combinaciones fueron 6-11, 6-16, 6-33, 6-51, 11-51 (un caso cada uno). Entre las pacientes positivas, se observó con mayor frecuencia el virus 6 con 30 pacientes (60%), seguido por el virus 30 y 31 con 5 pacientes (10%), cada uno y el tipo 45 con 4 (6%) El resto de los tipos virales se evidencian en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución según el tipo de virus encontrado

TIPIFICACION VIRAL	NÚMERO n= 50	PORCENTAJE (%)
Tipo 6	30	60
Tipo 11	3	6
Tipo 16	3	6
Tipo 30	5	10
Tipo 31	5	10
Tipo 33	2	4
Tipo 35	2	4
Tipo 45	4	6
Tipo 51	3	6

La distribución de las pacientes según el resultado de la citología se representa en la Tabla 2. Se destaca la presencia de 63 casos con hallazgos sugestivos de lesión intraepitelial cervical de bajo grado (56,25%), 7 (6,25%) con hallazgos sugestivos de lesión intraepitelial cervical de alto grado; 36 casos (32%) negativos para lesión y 6 casos (5,35%) ASCUS (Atypical Squamous Cells of indetermined significance, por sus siglas en Ingles. Células glandulares Atípicas de significado indeterminado). En relación con las lesiones colposcópicas encontradas 24 pacientes (21,4 %) tuvieron colposcopias normales; hubo 5 casos de colpitis (4,4%) y 82 casos con cambios colposcópicos, los cuales se describen en la Tabla 3.

Tabla 2. Distribucion según resultados citológicos

RESULTADOS	NÚMERO n: (112)	PORCENTAJE (%)
NLI	36	32,15
ASCUS	6	5,35
LIE BG	63	56,25
LIE AG	7	6,25
Total	112	100,00

NLI: Negativo para lesión intraepitelial. ASCUS: Células glandulares Atípicas de significado indeterminado. LIE BG: Lesión intraepitelial bajo grado. LIE AG: Lesión intraepitelial alto grado.

Tabla 3. Distribucion según hallazgos colposcópico

TIPO DE LESION	NÚMERO n: (112)	PORCENTAJE (%)
Hallazgos colposcópicos Normales	24	21,44
Epitelio Acetoblanco Plano	40	35,73
Epitelio Acetoblanco Denso	17	15,17
Mosaico Fino	1	0,89
Puntillado Fino	1	0,89
Zona Iodo Negativo	24	21,42
Colpitis	5	4,46
Total	112	100,00

Con respecto a los hallazgos histológicos cervicales, Tabla 4 de las 112 pacientes, 78 casos (69,4%) se obtuvieron reportes de NIC 1 o LIE BG y 12 casos (10,7%) positivos para NIC 2 o LIE AG. Cuadro 4 Las lesiones estuvieron ubicadas en exocérvis en 55 casos (72,3%), en endocérvis en 3 pacientes (4%) y en 2 casos se ubicaron en exocérvis y endocérvis (2,6%). En 22 pacientes no se demostró lesión histológica (19,6%).

VARIABLES	NÚMERO n: (112)	PORCENTAJE (%)
LIE Bajo Grado	78	69,64
LIE Alto Grado	12	10,72
Sin Lesión	22	19,64
Total	112	100,00

Z= 82,723, P=0,0001. NLI: Negativo para lesión intraepitelial. ASCUS: Células glandulares Atípicas de significado indeterminado. LIE BG: Lesión intraepitelial bajo grado. LIE AG: Lesión intraepitelial alto grado.

En la Tabla 5 se observan los factores de riesgo de las pacientes. La edad promedio fue de 27±1 años, el inicio de relaciones sexuales fue a los 15±1 año. En cuanto al número de compañeros sexuales, la mediana fue 2 con extremos entre

1 y 12 parejas sexuales. Con respecto a los hábitos psicológicos el 100% negó el consumo de drogas ilícitas pero hubo 21,4% de pacientes que reportaron hábitos tabáquicos positivos (OR=6,8 IC 1,8 - 25,4, P<0,05).

Tabla 5. Características de las pacientes

VARIABLES	PARAMETROS	P
Edad *	27 ±1	> 0,05
Inicio de Relaciones Sexuales*	15 ± 2	> 0,05
Anticonceptivos orales **	83 (74,1 %)	> 0,05
Tabaco **	24 (21,4 %)	> 0,05
Número de Parejas sexuales ***	2 (1-12)	> 0,05

*Promedio, ± Desviación Estándar. **N: Número, Porcentaje: (%). ***Mediana, (Mínimo – Máximo).

Discusión

El cáncer cervical es una causa importante de morbi-mortalidad en las mujeres del mundo, representando la segunda causa de cáncer en esta población. En Venezuela, la tasa bruta de incidencia en 2015, según los datos notificados al Registro Nacional de Cáncer fue de 4076 por 100000 mujeres y la tasa de mortalidad fue de 1630 por 100000 habitantes³. La citología cervicovaginal es un método de ayuda diagnóstica para detectar lesiones escamosas intraepiteliales, así como carcinomas invasores; deberá complementarse con estudios de correlación como la colposcopia y toma de biopsia para aumentar la certeza diagnóstica. Lizano y col.⁶ indica que es la persistencia del VPH oncogénico lo que da lugar al desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente al cáncer invasor, constituyendo así el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. Su etiopatogenia ha podido ser investigada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología y han permitido conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino, permitiendo reducir la mortalidad. La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual, es por ello que los factores de riesgo asociados con la infección por VPH y por ende al cáncer de cuello uterino esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo y a la presencia del virus del papiloma humano. Según Rendón¹², el cáncer se desarrolla típicamente a partir de una lesión pre maligna o intraepitelial presente en la zona de transformación; este cambio ocurre lentamente, a lo largo de años, aunque la duración del proceso puede variar ampliamente. Está demostrado que hay una lenta progresión desde una lesión intraepitelial hasta una enfermedad invasiva que se mide en años, o quizá en décadas, esto provee la oportunidad de que el despistaje sea altamente efectivo para detectar el proceso en etapa preinvasiva lo que permite la aplicación precoz de tratamiento y la cura definitiva. En tal sentido, en el presente estudio se evaluó la presencia del VPH mediante la realización de la PCR, se determinó que el genotipo de VPH más frecuente fue el tipo 6, en concordancia con lo publicado en otros países, aun cuando el rango de edad fue de 15 a 44

años. En el presente estudio, el hallazgo colposcópico más frecuente fue el epitelio acetoblanco plano, presente en 40 pacientes (35,71%), seguido por hallazgos colposcópicos normales en 24 pacientes (21,40%), similar a los reportado por Oakeshott y col.²¹, quienes describen un predominio de las imágenes acetoblanco a nivel cervical con un 76,56%. La mayor frecuencia de resultados histológicos correspondió a las LIE de bajo grado en 48 pacientes (54%), mientras que el LIE de alto grado se detectó solo en 9 pacientes (9%), siendo este resultado similar a los reportados por la OMS⁴⁰. El comportamiento en la adolescencia puede tener repercusiones durante toda la vida. Efectivamente, Lawson⁷ sugiere al respecto que el exceso de información sexual, la mayor libertad y el desconocimiento de las consecuencias de una actividad sexual sin protección llevan a los adolescentes a incurrir en prácticas de riesgo para la salud. La infección causada por el virus del papiloma humano se ha incrementado en los últimos 20 años y las tasas de mayor prevalencia son en adolescentes y mujeres jóvenes, con incremento en los casos de lesiones intraepiteliales en este grupo. Esto se ve apoyado por nuestros hallazgos que demuestran que la edad de inicio de relaciones sexuales fue de 15 ± 2 años, similar a lo reportado por Spinoso y Muniesa⁹ cuyos grupos etarios oscilaron entre 14 y 16 años. Mucho se ha discutido sobre la inmadurez de la zona de transformación en las adolescentes, lo que las hace más susceptible a los cambios citopáticos inducidos por el virus. En Venezuela, según Echeverría y col.³⁰, la actividad sexual suele iniciarse alrededor de 14 a 17 años, coincidiendo con los datos del presente estudio. La mayoría de las pacientes⁸³ usaban anticonceptivos orales y no el preservativo. Estudios a largo plazo revelan que el uso de anticonceptivos orales (ACO) por más de 5 años se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino en mujeres con VPH10. Sin embargo, el mayor riesgo está representado por la confiabilidad en los ACO para evitar un embarazo no deseado, y el menor uso de métodos de barrera, siendo un factor predisponente en la aparición de enfermedades de transmisión sexual entre las que se destaca la infección por el VPH. El tabaquismo es conocido como cofactor en la mayoría de los tipos de cáncer. Los resultados obtenidos reportaron que el 24% de las pacientes referían consumo del mismo, lo que se ha vinculado más como un factor independiente y de efecto acumulativo con la aparición de la patología cervical. Su importancia está determinada más con el tiempo de consumo y la cantidad del mismo.

Conclusión

Las lesiones premalignas y el cáncer de cérvix continúan ocupando un lugar importante en la morbimortalidad de las mujeres en edad fértil. La citología cervicovaginal es un método de ayuda diagnóstica para detectar lesiones escamosas intraepiteliales, así como carcinomas invasores; deberá complementarse con estudios de correlación como la colposcopia y toma de biopsia para aumentar la certeza diagnóstica. La infección persistente por VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. Su etiopatogenia ha podido ser investigada gracias a

avances en biología celular, molecular e inmunología y han permitido conocer el rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino, permitiendo reducir la mortalidad. Los factores de riesgo asociados a cáncer de cuello uterino son: el virus del papiloma humano, inicio precoz de relaciones sexuales, número de compañeros sexuales, infecciones de transmisión sexual. El cáncer se desarrolla típicamente a partir de una lesión pre maligna o intraepitelial presente en la zona de transformación; este cambio ocurre lentamente, a lo largo de años, aunque la duración del proceso puede variar ampliamente. Está demostrado que hay una lenta progresión desde una lesión intraepitelial hasta una enfermedad invasiva que se mide en años, o quizá en décadas, esto provee la oportunidad de que el despistaje sea altamente efectivo para detectar el proceso en etapa preinvasiva lo que permite la aplicación precoz de tratamiento y la cura definitiva.

Referencias

1. Salud de los adolescentes. Organización mundial de la salud [internet]. 2013 [consulta el 05 julio 2013]. en http://www.who.int/topics/adolescent_health/es/
2. Forcier M, Adolescent sexuality. Uptodate [internet]. Aug 2014 [consulta 10 agosto]. Disponible http://www.uptodate.com/contents/adolescentsexuality?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=herpes+simplex+virus+2+in+teenagers&search=herpes+simplex+virus+2+in+teenagers&selectedTitle=1%7E70&provider=n o Provide: .
3. Organización panamericana de la salud [homepage en internet]. Guatemala: [actualizado noviembre 2014; citado 10 agosto 2015]. Disponible en: http://www.paho.org/gut/index.php?option=com_content&view=article&id=622:reunion-regional:-salud-de-adolescentes-y-jvenes&catid=711:salud-delas-familias-y-del-individuo-por-etapa-de
4. Sam-Soto S, Ortiz de la Peña- Carranza A, Lira-Plascencia J. Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecol Obstet Mex* 2014;79(4):214-224.
5. Hariri S, Unger ER, Seternberg M, et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Among Females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *JID* 2015;204: 566-573.
6. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología*. 2013;4: 205-216
7. Lawson MA, Human Papillomavirus Infection in Adolescent and Young Women, *Missouri Medicine*.2016; 105(1):42-46
8. Documentos de consenso. La infección por papilomavirus. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2010: 3-56.
9. Spinoso CV, Muniesa SJ. El virus del papiloma humano: ¿un enemigo vencido? *Boletín Oncológico España* 2016.
10. Documentos de Consenso. La infección por papilomavirus. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2012: 3-56.
11. Muñoz ZG, Sánchez HJ, Flores GJ, et al. Frecuencia de las diferentes clases de Papanicolau en pacientes atendidas en el Departamento de Biología Celular, FMBUAP DE 2011-2015. *Acta Científica Estudiantil* 2015; 7(2): 67-75

12. Rendón FT. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Revista Latinoamericana de Patología* 2013; 46(4):332-342.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-2008, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
14. Dávila GH, García VA, Álvarez CF, et al. Neoplasia intraepitelial de cuello uterino en un área de salud de la isla de la Juventud, Cuba: 2008-. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011; 76(4): 236 – 243
15. Sánchez EM, Peralta PA, Mayoral VP. Citología cervicovaginal en niñas y adolescentes. *Revista latinoamericana de Patología*, 2014; 50(4):277-280.
16. Sam SS, Orstiz de la Peña CA, Lira PJ. Virus del papiloma humano y la adolescencia. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 79(4):214-224.
17. Committee in Adolescent Health Care. Cervical cancer in Adolescents: Screening, Evaluation, and Management. *The American College of Obstetricians and Gynecologist* 2012; 463: 1-4.
18. Holschneider CH. Cervical intraepithelial neoplasia: Definition, incidence, and pathogenesis. Uptodate [internet]. Agosto 2015. [consulta 10 agosto]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-definition-incidence-and-pathogenesis?source=see_link
19. Rosell E, Muñoz A, Cepero F, et al. Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino. *Archivo Médico de Camagüey* 2016; 11(1).
20. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical Carcinoma and Sexual Behavior: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 15,461 Women with Cervical Carcinoma and 29,164 Women without Cervical Carcinoma from Epidemiological Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 18:1060-1069.
21. Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ* 2016; 344:1-10.
22. Briseño HH. Impacto y prevalencia de los factores de riesgo en cáncer cervicouterino. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior*, 2016; 2(2):5-9
23. Roura E, Iftner T, Vidart JA, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infectious Diseases*, 2014; 12(145): 1-13
24. Canche JR, Canul J, Suárez, et al. Infección por el Virus del Papiloma Humano en mujeres recluidas en Centros de Readaptación Social en el sureste de México. *Rev Esp Sanid Penit* 2011; 13: 84-90
25. Chatzistamatiou K, Katsamagas T, Zafrakas T. Smoking and genital human papillomavirus infection in women attending cervical cancer screening in Greece. *World Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015 August 10; 2(3): 53-61.
26. Romero PI, Ceballos DC, Monterrosa CA. Lesiones premalignas y malignas de cervix en adolescentes y mujeres jóvenes, clínica de maternidad Rafael Calvo, Cartagena. *Med UNAB*, 2016;12(1): 14-18.
27. Kim J, Kim BK, LeeCH, et al. Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *Int J Gynecol Cancer* 2013;22(9):1570-6.
28. Kim CJ, Lee YS, Kwack HS, et al. Specific human papillomavirus types and other factors on the risk of cervical intraepithelial neoplasia: a case-control study in Korea. *2014;22(5) 1-3*
29. Hwang LY, Ma Y, Miller BS, et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix of healthy Young women. *J Adolesc Health*, 2016; 44(2): 103– There is high-certainty evidence that HPV vaccines protect against cervical precancer in adolescent girls and 110.
30. Echeverría MC, Hurtado EG, Pardo MR. Hallazgos colposcópicos en pacientes adolescentes. *Investigación materno infantil*, 2011; 3(2): 53-58.
31. Meza G. Colposcopia. Su importancia en el diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial. *Colom Med*. 2013;26:106-113. Torriente Hernández S, Valdés Álvarez O, Villarreal Martínez A, Borrero R. Correlación colpohistológica en las pacientes portadoras de neoplasia intraepitelial cervical tratadas con radiocirugía. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]*. 2012 Mar [citado 10 Ene 2014]; 37(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2011000100005.
32. Sociedad Española de Ginecología. La infección por papilomavirus España: SEGO; 2013.
33. Mustelier Despaigne R, Ardenes Castellanos I, García J. Algunos factores biológicos asociados con la aparición de citologías alteradas. *Rev Chilena Obstetricia y Ginecología [Internet]*. 2013 [citado 10 Ene 2014]; 25(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol25_1_99/gin03199.htm
34. Sarduy Nápoles M. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. *Rev Argentina Obstetricia Ginecología [Internet]*. 2014 Mar [citado 10 Ene 2015]; 35(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2009000100007&lng=es.
35. Cutiño GL, Tirapegui S, Torres Y, Klaassen PR, Naveas G, Martínez Correlación citohistológica de lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino, en la unidad de patología cervical del hospital naval de Talcahuano. *Rev Chilena Obstetricia Ginecología [Internet]*. 2014 [citado 10 Ene 2015];70(3). http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775262005000300004&lng=es.
36. Mendoza García BP, González Mena LE, Erosa Cáceres M, Alonso de Ruiz. Correlación colpohistopatológica como indicador de calidad de la colposcopia. *Ginecol Obstet Mex Ginecol. Internet*. 2014 .10Ene2015];76(10).
37. Arbyn M, Roelens J, Simoons C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PPL, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD008054. DOI: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
38. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
39. Directrices parciales para la aplicación de los artículos 9 y 10 Del CMCT de la OMS. En: Directrices para la aplicación. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013(http://www.who.int/fctc/guidelines/Guidelines_Articles_9_10_COP5_ES_24062013.pdf?ua=1).