

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS

COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



COFACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE
ALTO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS DE EDAD DEL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM DEL 1 DE MARZO 2007 AL 28
DE FEBRERO 2013.

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
HOSPITAL MATERNO INFANTIL

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

M. C. CORINNE LIZETH MANJARREZ QUINTANILLA

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO:
E. EN. G.O. RENE GILES FIERRO

REVISORES DE TESIS:

E. EN. G.O. JOSÉ FERNANDO ÁVILA ESQUIVEL
E. EN. G.O. MANUEL ANTONIO CHABLÉ GÓMEZ
E. EN. G.O. ANGEL MORENO COLÍN
E. EN. G.O. MARTHA PATRICIA SÁMANO ORTEGA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014

COFACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE
ALTO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS DE EDAD DEL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM DEL 1 DE MARZO 2007 AL 28
DE FEBRERO 2013.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias.

A mis padres, por darme la vida, por la oportunidad de tener una excelente educación, por ser el mejor ejemplo de valores y principios, por guiar mis pasos y enseñarme que con tenacidad y esfuerzo todo se puede lograr, por apoyarme en los momentos difíciles, por ayudarme a levantarme después de cada tropiezo, por su amor y apoyo incondicional.

A mi hermano Eberth, por ser mi compañero y cómplice, por siempre estar a mi lado y ser parte fundamental en mi vida, por acompañarme en momentos importantes y ayudarme a resolver problemas, por su ternura y amor.

A mi futuro esposo Jenaro, por ser el compañero ideal, por su paciencia y comprensión, por motivarme a crecer no solo como médico sino como ser humano, por apoyar cada decisión y acompañarme cada paso del camino, por alegrar cada día con su presencia y hacer de mi una mejor persona.

Al Dr. René Giles por sus conocimientos, tiempo y motivación, y a todos los médicos que han contribuido a mi formación, no solo en la profesional sin también en la personal. Gracias por entrenarme y poner a mi alcance un gran numero de herramientas necesarias para salir adelante.

RESUMEN

Introducción. La incidencia de Lesión Intraepitelial de Alto Grado en pacientes de 25 a 30 años de edad es del 0.8% (8.1 por 1000), de 20 a 24 años de edad es del 0.5% (5.1 por 1000). El factor de riesgo principal es la Infección por Virus del Papiloma Humano y entre los cofactores de riesgo se encuentran el inicio temprano de la vida sexual, el antecedente de cuatro ó más parejas sexuales y el tabaquismo. La LIEAG, presenta una regresión del 30% a lesión de bajo grado, una persistencia del 48%, y una progresión a Carcinoma Cervical Invasor del 22%. La tasa de mortalidad por Cáncer Cervico uterino en México durante el último año fue del 14 por 100 000 mujeres vivas mayores a 25 años de edad.

Objetivo. Determinar los cofactores de riesgo para LIEAG en mujeres menores de 30 años de edad, del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM del 1° de Marzo del 2007 al 28 de Febrero del 2013.

Material y Métodos: Estudio de casos y controles.

Resultados: De un total de 270 expedientes (90 casos, 180 controles), para el inicio de vida sexual el OR fue de 1.94 en pacientes que inician vida sexual a edad menor a 18 años, en cuanto al número de parejas sexuales el OR fue de 3.36 para pacientes que tienen 4 o más parejas sexuales y con respecto al tabaquismo se reportó un OR de 2.29.

SUMMARY

Introduction: The incidence of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in patients of 25 to 30 years is 0.8% (8.1 per 1000), 20 to 24 years is 0.5% (5.1 per 1000). The main risk factor is the Human Papillomavirus Infection, and the co-factors are the early onset of sexual activity, history of four or more sexual partners and smoking. The HSIL presents a regression of 30% low-grade lesion, a persistence of 48% and progression to Invasive Cervical Cancer in 22%. The mortality rate for Cervical Cancer in Mexico during the last year was 14 per 100 000 women alive older than 25 years of age.

Objective: To determine the co-factors of risk for HGSIL in women under age 30 in the women attending Maternal and Child Hospital ISSEMyM since March 1, 2007 to February 28, 2013,

Material and Methods: A case-control study.

Results: Of a total of 270 cases (90 cases, 180 controls), for first sexual intercourse OR was 1.94 in patients younger than 18 years old, for the number of sexual partners the OR was 3.36 for patients having 4 or more sexual partners and in terms of smoking reported OR of 2.29.

INDICE

1. Antecedentes	1
2. Planteamiento del problema.....	12
3. Justificaciones.....	13
4. Hipótesis de investigación.....	14
5. Objetivos.....	15
6. Material, pacientes y métodos.....	16
a. Diseño del estudio	
b. Universo de trabajo	
7. Descripción de las variables.....	18
8. Tamaño de la muestra.....	19
9. Criterios de selección.....	20
10. Procedimiento.....	21
11. Análisis estadístico.....	22
12. Consideraciones éticas.....	23
13. Resultados.....	24
14. Discusión.....	32
15. Conclusiones.....	35
16. Recomendaciones	36
17. Bibliografía.....	37
18. Anexos.....	39

ANTECEDENTES

Lesión Intraepitelial Cervical

La lesión intraepitelial cervical se refiere a una condición premaligna del cuello uterino. El ectocérvix se encuentra recubierto de epitelio escamoso y el endocérvix, incluido el canal cervical se encuentra recubierto por epitelio glandular. La lesión intraepitelial cervical se refiere a anormalidades en el epitelio escamoso.⁽¹⁾

El tejido normal se denomina Eupláxico y la noción opuesta es la de Anaplasia, que indica pérdida de maduración y diferenciación y que puede llegar a la formación de un tejido nuevo atípico o maligno, o sin llegar a estos extremos, con la pérdida de la armonía normal de los procesos de maduración y diferenciación se entra en un terreno intermedio que se denomina Displasia.

El popular término "Dysplasia", según Koss (1978), fué introducido en la literatura por Reagan⁽²⁾ en 1953 y ha sido usado por otros autores desde entonces.

Clasificaciones

Recientemente, al afirmarse la gran importancia del Papilomavirus en la etiología del cáncer escamoso del cuello y luego de la introducción de la clasificación citológica "Bethesda" en 1989, se ha propuesto por Richart (1990)⁽³⁾, una nueva clasificación, eludiendo el término neoplasia y trasladando a la histología la terminología citológica:

- Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado, LIEBG, (NIC I) se relaciona con cambios de un grupo de HPV heterogéneo (6 ó 11, y a veces 16), que produce una lesión cuya evolución es impredecible. Suelen ser diploides o poliploides.
- Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, LIEAG, aneuploides, (corresponde a las NICs II y III), y contiene tipos de HPV de riesgo medio y elevado (generalmente 16), siendo su comportamiento el de las lesiones precursoras.

Bethesda. Difundida en 1988, modificada en 1991 y actualizada en 2001.

Anormalidades de las células epiteliales escamosas:

- A. Células escamosas atípicas (ASC)
 1. Células escamosas atípicas de significado no determinado (ASC-US)
 - a. Células escamosas atípicas de significado incierto

- b. No puede excluirse H- SIL
 - 2. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL)
 - a. Virus del Papiloma Humano
 - b. Displasia leve CIN 1
 - 3. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL)
 - a. Displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ (CIN 2 y CIN 3)
 - 4. Carcinoma escamoso
- B. Células glandulares atípicas (AGC)
- a. Endocervicales
 - b. Endometriales
 - c. Glandulares ⁽⁴⁾

Cuadro comparativo de la clasificación de citologías cervicales por diferentes autores:

Papanicolaou (1972)	Clase I	Clase II	Clase III		Clase IV		Clase V
OMS (1979)	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa	CA In situ	CA invasor
Richart (1993)	Normal	Inflamación	NIC 1		NIC 2 Y 3		
Bethesda (2001)	Negativo a malignidad	Cambios por reparación	ASCUS	LIEBG	LIEAG		

Fuente: Medina V, Martínez M. Fundamentos de oncología. Facultad de Estudios. Superiores Zaragoza. UNAM, México. 2009;69. ⁽⁵⁾

Epidemiología

La incidencia anual de Lesión Intraepitelial Escamosa entre las mujeres que acuden a realizarse screening para cáncer cervical es del 4% para Lesión intraepitelial de bajo grado y 5% para Lesión intraepitelial de alto grado. Las lesiones de alto grado se diagnostican típicamente en mujeres entre 25 y 35 años de edad, mientras que el cáncer invasor se diagnostica comúnmente después de los 40 años de edad, típicamente entre 8 y 13 años después del diagnóstico de una lesión de alto grado. ⁽⁶⁾

La infección por VPH persistente es el mayor factor riesgo para el desarrollo de lesiones de alto grado precancerosas o cáncer cervical invasivo.

Los tipos más comunes en todo el mundo fueron el VPH 16 y 18, ambos se pueden prevenir mediante la vacunación.

La prevalencia de la infección cervical por VPH reduce considerablemente en las mujeres después de la edad de 30 años. (7)

La prevalencia estimada de tracto anogenital infecciones por el VPH en los Estados Unidos es de 20 millones, con una incidencia anual de 5,5 millones. Se ha estimado que del 75 al 80 por ciento de los adultos sexualmente activos adquieren una infección por VPH del tracto genital antes de la edad de 50 años . (8)

La infección genital por VPH es común en mujeres jóvenes sexualmente activas en los Estados Unidos, como se ilustra por las siguientes observaciones entre los diferentes grupos de edad:

- La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) evaluó la prevalencia de infección por el VPH en los Estados Unidos mediante la recopilación de muestras vaginales para ADN del VPH en 1921 las mujeres. La prevalencia general fue de 27% y fue más alta entre mujeres de 20 a 24 años (45%). La prevalencia de los tipos específicos contenidos en la vacuna tetravalente contra el VPH (es decir, los tipos 6, 11, 16 y 18) fue de 17, 7, 16, y 7 por ciento, respectivamente.

- En una serie de 312 niñas adolescentes (edad media 16) con una mediana de dos años de actividad sexual y cuatro parejas sexuales, el VPH cervical se detectó en el 64% usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Otro estudio demostró que la incidencia acumulada de un año de la infección inicial por VPH en 244 estudiantes universitarias era del 29% después de su primera pareja sexual masculina. (9)

- Un estudio prospectivo que evaluó 608 estudiantes universitarias que fueron evaluados en intervalos de seis meses durante tres años, la evaluación incluyó el lavado cervicovaginal que se puso a prueba de ADN del VPH. Al inicio, el 26% eran VPH-positivo. Entre los que eran negativos para HPV, el 43% adquirió el VPH durante los tres años de seguimiento.

- En una revisión de más de 3800 mujeres de 18 a 40 años de edad, la prevalencia global del VPH fue del 39 por ciento. La detección de los genotipos del VPH de alto riesgo y bajo riesgo disminuyó con el aumento de la edad.

Muchas mujeres jóvenes sexualmente activas tienen infecciones secuenciales con diferentes tipos oncogénicos de VPH. Estas infecciones suelen ser transitorios, a pesar de que frecuentemente producen cambios reversibles citológicas.

La mayoría de los estudios de infección anal por VPH sugieren que las infecciones de incidentes son comunes, pero se resuelven rápidamente, en un estudio de 431 mujeres sexualmente activas, la mitad de los cuales tenían incidentes anales

infecciones por el VPH, más de 58% se había documentado la eliminación del virus en un período de 15 meses de seguimiento. (10)

A nivel mundial

Parece que hay una variación geográfica en la distribución de genotipos del VPH. Por ejemplo, en un estudio de la prevalencia del VPH en 13 áreas de 11 países (Nigeria, India, Vietnam, Tailandia, Corea, Colombia, Argentina, Chile, Países Bajos, Italia y España), 15.613 mujeres sexualmente activas con citología cervical normal, fueron seleccionados para la detección del VPH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las mujeres VPH positivo en Europa tuvieron significativamente más probabilidades de estar infectadas con HPV16 que aquellos en el África subsahariana (OR 2,6).

Un estudio de la prevalencia del VPH se llevó a cabo en Uganda en una cohorte de 1.275 mujeres sexualmente activas de 12 a 24 años en busca de los servicios de salud en una clínica local. La prevalencia de infecciones por el VPH y el VIH fue de 75 y 9 por ciento, respectivamente. Entre los tipos de alto riesgo, los detectado con mayor frecuencia fueron el VPH 52 (13%), el VPH-51 (12%), el VPH-18 (11%) y el VPH 16 (11%).(11)

Historia natural de la lesión intraepitelial cervical

Se pueden resumir en cuatro etapas:

- Adquisición del VPH
- Persistencia del VPH (frente a la eliminación del virus)
- Progresión de una infección persistente de una lesión precancerosa
- Invasión local

Infección por VPH

El VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. En la actualidad es considerado como virtualmente necesario pero no suficiente como agente causal aunque existe cierta susceptibilidad genética entre las mujeres con presencia simultánea de HL A-B*07 y HL A- B*0302, pero con disminución del riesgo entre quienes tienen HLA-DRB1*1301.

El virus 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 malignas.

La infección por VPH en el cuello uterino puede producir anomalías en las células escamosas que son detectadas más frecuentemente por la prueba de tamizaje de Papanicolaou, como coilocitos, aunque pueden recuperarse por técnicas de biología molecular en biopsias, muestras de citología, cepillado vulvar y hasta orina. La mayoría de las infecciones genitales por VPH son transmitidas por contacto sexual directo sin que haya evidencia de lesiones. El hombre cursa como portador asintomático.

En la última década se ha publicado una serie de artículos que mencionan la presencia de VPH intranuclear en aquellas células del cuello uterino con lesión intraepitelial y cáncer. Más del 95% de los casos de cáncer de cuello uterino contienen DNA de uno o más de los serotipos de alto riesgo o VPH oncogénico, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68,27, frente al 5-10% de los especímenes de mujeres control.

El ADN del VPH también está presente en las lesiones intraepiteliales; si estas contienen el ADN de oncogenes de alto riesgo son más propensas a progresar a las lesiones avanzadas. Ho y cols. consideran que las mujeres con tipos de alto riesgo tienen hasta 37 veces más de posibilidades de presentar una citología anormal.

Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado la relación entre la infección por VPH, con o sin cofactores, y el desarrollo del cáncer de cuello uterino, a pesar que la mayoría de las infecciones cervicales son autolimitadas. El papel que desempeña el VPH tiene que ver con los genes precoces (E1 a E7) y tardíos (L1 y L2) que tiene el virus. La integración normalmente ocurre entre el E1/E2, produciendo una alteración de la integridad y la expresión génica. Estos fragmentos codifican proteínas de unión al ADN que regulan la transcripción y la replicación viral. En los serotipos de VPH 16 y 18, la proteína E2 reprime el promotor a través del cual se transcriben los genes E6 y E7. A causa de la integración los genes E6 y E7 se expresan en el cáncer positivo para VPH. Parece que los únicos factores virales necesarios para la inmortalidad de las células epiteliales genitales humanas son los E6 y E7. Además, estas dos oncoproteínas forman complejos con otras proteínas reguladoras de las células (la P53 y pRB) que producen degradación rápida de la P53 e impiden, por tanto, su función normal en respuesta al daño del ADN inducido por otros factores. Normalmente niveles elevados de P53 pueden producir la detención del crecimiento celular, permitiendo la reparación del ADN o la apoptosis.

Se considera que en promedio deben transcurrir catorce años para que una neo infección conduzca a la manifestación neoplásica más primaria, sin que se

haya podido demostrar sin lugar a dudas si lo crítico es el tamaño de la carga viral o la persistencia de la infección.

Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales.

A nivel mundial, el VPH es la infección más común de transmisión sexual. El pico de prevalencia de infección por VPH se produce dentro de la primera década después de la primera relación sexual, por lo general entre las edades de 15 a 25 años en la mayoría de los países occidentales. Un segundo pico, de menor importancia de la prevalencia del VPH se ha observado en algunas poblaciones después de la menopausia, (por ejemplo, infección nueva o reactivación). (12)

Se ha estimado que al menos el 50 por ciento de las mujeres sexualmente activas (y hombres) están expuestos al VPH vez en su vida. Sin embargo, muchos expertos creen que casi todos los adultos sexualmente activos han sido infectadas por el VPH por las siguientes razones:

- La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y pueden ir y venir entre las medidas de VPH.
- Hay más de 40 tipos de VPH que infectan el tracto genital inferior, incluyendo la vagina. (13)

La mayoría de las infecciones de VPH, incluidos los genotipos de VPH cancerígenos, se resuelven por lo general en 6 a 12 meses. Sin embargo, las mujeres con la persistencia de las infecciones por VPH cancerígenos se encuentran en riesgo de desarrollar lesiones precancerosas.

Displasia	Regresión	Persistencia	Progresión
Leve	62%	22%	16%
Moderada	54%	16%	30%
Severa	43%	19%	38%

Cofactores de riesgo para presentar lesión intraepitelial cervical

La literatura define factor como aquel agente que contribuye a producir determinado efecto o resultado, en el marco de la lesión intraepitelial cervical el principal factor de riesgo es la infección persistente por virus del papiloma humano, los cofactores se definen como factores que, en unión con otros contribuyen a producir determinado efecto o resultado.

Varios análisis de estudios epidemiológicos han establecido varios cofactores para cáncer cervical, incluyendo:

Edad del primer coito. El inicio temprano implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por éstas. Se ha demostrado también 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 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 este se tiene a los 21 años. El inicio de vida sexual después de los 18 años de edad demostró ser un factor protector con un OR de 0.67 (IC 0.47-0.96).

Número de parejas sexuales. La literatura reporta que el contar con 4 o más parejas sexuales aumenta el riesgo de lesión intraepitelial cervical con un OR de 1.30 (IC: 0.92-1.84).

Cada vez hay más datos que sugieren que una mujer puede correr mayor riesgo debido a las características de su compañero sexual, aunque no satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros; de hecho, la historia sexual de su compañero podría ser tan importante como la propia. Una mujer tiene alto riesgo de lesión intraepitelial si sus compañeros sexuales tienen antecedentes de cáncer de pene, y este estuvo casado con una mujer que presentó neoplasia cervical, visita frecuentemente a prostitutas y nunca utiliza condón. ⁽¹⁴⁾

Enfermedades de transmisión sexual. Se ha demostrado la asociación de cáncer de cuello uterino con enfermedades de transmisión sexual tipo sífilis o blenorragia, así como historia de infección a repetición del aparato genital; sin embargo, la infección por Chlamydia y Herpes simple pueden ser marcadores de exposición a VPH y no se consideran factores de riesgo directo, pero pueden modular la inmunidad del huésped y facilitar la persistencia de virus del papiloma humano oncogénicos. ⁽¹⁵⁾

Inmunosupresión

- Infección por VIH. La incidencia de LIE se aumenta en pacientes con infección por VIH. El riesgo aumentado de LIE se relaciona con la mayor prevalencia de infección de VPH en estas mujeres (64% en pacientes con VIH vs 27% de mujeres no infectadas). El riesgo de VPH y LIE aumenta con el grado de

inmunosupresión. Lo cual se ilustra en un estudio longitudinal que encontró que pacientes infectadas con VIH se reportaban con VPH positivo en un periodo de seguimiento de seis años (79% en pacientes con VIH vs 48% en pacientes sin la infección), así mismo el test de VPH positivo se presentaba en pacientes con cuentas de CD4 menores de 200/mcL que en aque las con más de 200/mcL (93 vs 48%).

- Terapia inmunosupresora. Pacientes con enfermedades crónicas que requiere terapia inmunosupresora a largo plazo tienen riesgo aumentado de Lesión Intraepitelial Escamosa. Esta asociación se ha descrito en pacientes receptoras de transplantes y en mujeres con lupus eritematoso sistémico. (16)

Factores relacionados con la reproducción

Paridad. Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces. A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH, aunado a esto el traumatismo repetido del cuello en el momento del parto. Así mismo Luhn reporta que el tener 3 o más partos actúa como cofactor de riesgo con OR de 1.54 (IC: 1.04-2.28).

Edad del primer parto. Bosch demostró cómo la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino.

Tabaquismo.

Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. En promedio se considera que las fumadoras tienen de 2 a 4 veces mayor riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Luhn reporta un OR 1.95 (IC:1.48-2.58). Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial.

Además, es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman. Como si fuera poco, se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo, aunque no es posible separar el hecho de las conductas de riesgo para adquirir VPH que se asumen con más frecuencia entre las mujeres fumadoras; con todo, estudios de gran envergadura no soportan claramente la asociación directa entre tabaquismo y el cáncer del cuello uterino.

(17,18)

Métodos anticonceptivos

Anticonceptivos orales. Lunh reporta que el uso de anticonceptivos orales durante 5 a 10 años reporta un OR de 1.09 (IC: 0.57-2.09), sin embargo el uso durante 10 o más años se reporta con un OR 2.42 (IC 1.13-5.15). ⁽¹⁴⁾

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 VPH.

Factores psicosociales

Condición socioeconómica y cultural. Hay gran cantidad de datos que son controvertidos respecto a la asociación que se da entre cáncer de cuello uterino y condición económica, social o educativa. Se acepta que las mujeres de más bajo nivel social, cultural y educativo, así como las inmigrantes extranjeras tienen mayor incidencia de cáncer del cuello uterino.

La pregunta es si esta condición implica mayor exposición al VPH o dificultades para acceder a los servicios de detección oportuna.

En varios estudios se ha demostrado que en Estados Unidos las mujeres de ascendencia hispánica o africana tienen más riesgo de adquirir VPH y experimentar lesiones premalignas y malignas del cuello uterino; sin embargo, este aspecto de raza es más un marcador de riesgo que un evento causal por sí mismo, en la medida que las poblaciones con este antecedente son más pobres y tienen conductas de mayor riesgo que sus contrapartes caucásicas.

Educación en salud. Lindau y cols. encontraron en 529 mujeres que asistían a una clínica ambulatoria para mujeres que aquellas con menor nivel académico (menos de 9o grado) acuden hasta 2,5 veces menos a citología, lo que está ligado con el grado de conocimientos generales en salud.

Se documenta que el no haberse realizado citología cérvicovaginal durante 5 años aumenta el riesgo de lesión intraepitelial de alto grado con OR de 2.05 (IC 1.32-3.17). ⁽¹⁵⁾

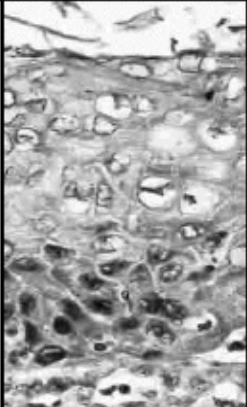
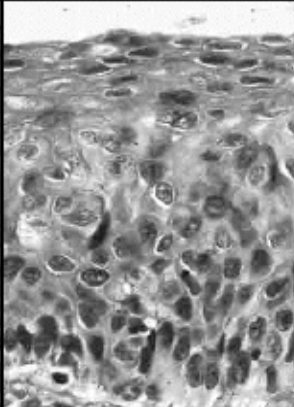
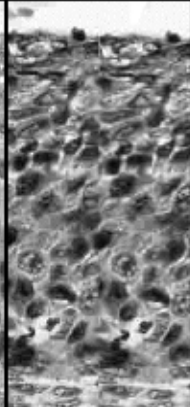
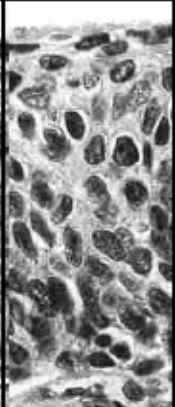
Citología cérvico-vaginal

La evacuación de los cofactores de riesgo durante la carcinogénesis cervical requiere una definición adecuada de las lesiones premalignas. Esto puede ser difícil dadas las distintas clasificaciones utilizadas.

Ha habido frecuentes modificaciones a la nomenclatura utilizada para la clasificación citológica e histológica de los cambios cervicales asociados con la infección por virus del papiloma humano y lesiones precancerosas.

Los cambios en el sistema utilizado en Estados Unidos (Bethesda) se pueden observar en el siguiente cuadro.

Terminología e histología de la lesión intraepitelial cervical

LAST System [1]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL	
Bethesda Classification System [2]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

Fuente: DarraghTM,etal. Int J Gynecol Pathol 2012; 32:76. (17)

Hallazgos colposcópicos de lesión intraepitelial cervical

Las áreas de epitelio acetoblancas y los patrones de vasculatura anormal nos pueden sugerir neoplasia intraepitelial cervical. Las lesiones con bordes definidos se pueden encontrar en lesiones significativas, mientras que aquellas con bordes difusos pueden sugerir patología de bajo grado.

Las áreas que muestran epitelio acetoblancas deben ser evaluadas para localizar patrones de vasculatura, como puntillado, mosaicismo y vasos anormales. Se debe aplicar un filtro de luz verde para acentuar las anomalías en la vasculatura, la cual se oscurece y evidencia el contraste entre los vasos y el epitelio que lo rodea.

Si se observan vasos con puntilleo o en forma de mosaico se puede sospechar neoplasia intraepitelial cervical de bajo o alto grado.

Aunque estos cambios visuales pueden ser de ayuda para dirigir la toma de una biopsia, un diagnóstico adecuado solo puede establecerse de forma definitiva con una evaluación por patología del tejido biopsiado. Por lo tanto ningún hallazgo colposcópico es patognomónico de malignidad.

Si no se observa ninguna lesión se puede aplicar lugol o solución de Schiller al cérvix y vagina para mejorar la identificación de lesiones. Si se observa una mancha uniforme se confirmará que no existe ninguna lesión presente. Las lesiones que contienen glucógeno absorberán el lugol y se pintarán de un color café oscuro. Las células que no contienen glucógeno, como las células columnares normales, células glandulares, lesiones de alto grado y muchas lesiones de bajo grado, no absorberán el lugol y permanecerán en color amarillo. ⁽¹⁹⁾

Biopsia

El colposcopista debe de ser capaz de diferenciar entre los hallazgos mínimamente significativos y los hallazgos anormales. Frecuentemente se obtiene una única muestra de la lesión más anormal, sin embargo se sugiere la toma de múltiples biopsias de varias zonas anormales. Las biopsias deben tomarse de la parte inferior hacia la superior, para evitar sangrado que cubra otras zonas de importancia. Cada muestra se etiqueta individualmente de acuerdo a su localización en el cuello y colocada en un fijador permanente. ⁽²⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Lesión intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIEAG) se ha incrementado de forma alarmante en los últimos años en mujeres menores a 30 años de edad, causada por el Virus del Papiloma Humano que es considerado el factor de riesgo principal involucrado en éste tipo de lesión, en nuestro país, los más frecuentes es el subtipos 16 y 18 (conocidos como de alto riesgo). Actualmente, se conoce que la prevalencia del Virus del Papiloma Humano en mujeres menores a 30 años de edad con vida sexual es el 35 al 40%.

A su vez, la literatura médica refiere que la incidencia de Lesión de Alto Grado de 25 a 30 años de edad es del 0.8% (8.1 por 1000), de 20 a 24 años de edad es del 0.5% (5.1 por 1000). Entre los cofactores de riesgo se encuentran: el inicio temprano de la vida sexual, el antecedente de cuatro ó más parejas sexuales y el tabaquismo. La Lesión Intraepitelial de Alto Grado presenta una regresión del 30% a lesión de bajo grado, una persistencia del 48%, y una progresión a Carcinoma Cervical Invasor del 22%. La tasa de mortalidad por Cáncer Cervico uterino en México durante el año del 2008 fue del 14 por 100 000 mujeres vivas mayores a 25 años de edad.

En la clínica de displasias de nuestro hospital, durante los años del 2007 al 2013, se registraron un total de 20,976 estudios colposcópicos, de las cuales, se diagnosticó por colposcopia un total de 130 pacientes con Lesión intraepitelial Escamosa de Alto Grado menores de 30 años de edad, siendo todas corroboradas por el servicio de patología de nuestro hospital. Estas pacientes diagnosticadas con diferencias notables en cuanto a la edad, ocupación, estado civil, estrato económico, etc, que las distinguen una de la otra, y hasta la fecha de la elaboración del presente protocolo de investigación, no existen estadísticas, ni trabajos de investigación que demuestren la relación que existen entre los diferentes cofactores de riesgo para presentar Lesión Intraepitelial de Alto Grado en mujeres menores de 30 años de edad. Por lo anteriormente expuesto, elaboramos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los cofactores de riesgo para Lesión Intraepitelial de Alto Grado en pacientes menores de 30 años de edad del Hospital Materno Infantil del ISSEMYM en el periodo comprendido del 1º de Marzo del 2007 al 28 de Febrero del 2013?.

JUSTIFICACIONES

Científica y académica: Actualmente, la IVPH, es la enfermedad de transmisión sexual más común en pacientes menores de 30 años de edad, y es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas del cuello del útero de bajo y alto grado, así como cáncer cervical invasor. En nuestro país, se han realizado múltiples estudios en los cuales, se demuestra al VPH como el agente etiológico de la Lesión Intraepitelial Cervical de Alto Grado, es de interés conocer los cofactores de riesgo más comunes involucrados en cada una de nuestras pacientes, como son el inicio temprano de vida sexual, el tener más de 4 parejas sexuales y el antecedente de tabaquismo, para realizar prevención en la infección de éste virus en nuestras pacientes menores de 30 años de edad.

Administrativa: En virtud de que la LIEAG, es un factor importante para la progresión a cáncer invasor cervical, y que ésta neoplasia es la segunda causa de muerte por tumores ginecológicos en México, consideramos de suma importancia realizar ésta investigación, con el fin de determinar si el inicio temprano de vida sexual, el contar con más de 4 parejas sexuales y el antecedente de tabaquismo favorecen en éste grupo de edad, lo anterior, servirá como una medida de prevención oportuna y programar un tratamiento adecuado para lesiones de alto grado del cérvix en mujeres menores de los 30 años de edad, con esto se podrá disminuir los costos en la atención médica para las lesiones de alto grado del cuello del útero en nuestra institución.

Política: La información generada con los resultados de éste protocolo de investigación, permitirá conocer mejor la epidemiología de la LIEAG en nuestras pacientes menores de 30 años de edad, y dirigir esfuerzos de prevención y educación, en este grupo de pacientes, para evitar la progresión de la enfermedad a cáncer cervical invasor. Así pues, se espera abatir la morbimortalidad por cáncer cervicouterino de manera secundaria, redundando así a mejorar el costo-beneficio en éste grupo de pacientes para la salud pública.

HIPÓTESIS

Los cofactores de riesgo para la Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, en las mujeres menores de 30 años de edad, del Hospital Materno Infantil del ISSEMYM del 1° de Marzo del 2007 al 28 de Febrero del 2013 son: la edad de inicio de vida sexual antes de los 18 años, el antecedente de 4 o más parejas sexuales y el tabaquismo positivo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los cofactores de riesgo para Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado en mujeres menores de 30 años de edad del HMI del ISSEMyM del 1º de Marzo del 2007 al 28 de Febrero del 2013.

OBJETIVO ESPECIFICOS

En el grupo de estudio:

- Identificar la edad cronológica de las pacientes con y sin Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado.
- Determinar si el inicio de vida sexual antes de los 18 años de edad actúa como cofactor de riesgo para LIEAG.
- Determinar si el tener 4 o más parejas sexuales actúa como cofactor de riesgo para LIEAG.
- Determinar si el antecedente de tabaquismo actúa como cofactor de riesgo para LIEAG.

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio con diseño de casos y controles.

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Formado por expedientes clínicos completos de pacientes con Infección por Virus del Papiloma Humano con y sin Lesión Intraepitelial del Alto grado menores de 30 años de edad con y sin cofactores de riesgo del HMI ISSEMyM del 01 de Marzo del 2007 al 28 de Febrero del 2013.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad cronológica	Edad estimada en años determinada por la fecha de nacimiento	Número de años cumplidos	Cuantitativa Discreta	Intervalo
Edad de inicio de vida sexual	Edad cronológica estimada en años del primer coito vaginal	Edad en que la paciente inicia con relaciones sexuales: - Mayor o igual a 18 años - Menor de 18 años	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Número de parejas sexuales	Número de compañeros sexuales con antecedente de (coito vaginal) en la vida de la paciente.	Número de compañeros sexuales: - 3 o menos - 4 o más	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Tabaquismo	Adicción al tabaco provocado principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina.	Presente: Cuando en el expediente clínico se dice positivo a tabaquismo. Ausente: Cuando en el expediente clínico dice negativo a tabaquismo.	Cualitativa Dicotómica	Nominal

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico, de oportunidad y secuencial, con expedientes clínicos completos de 270 pacientes menores de 30 años de edad, los cuales se integrarán en dos grupos, un control (grupo 1 conformado por 180 pacientes), y casos (grupo 2 conformado por 90 pacientes).

Definición del grupo control (Grupo 1):

Se consideró control, al expediente clínico de paciente con presencia de infección por Virus del Papiloma Humano diagnosticada por papanicolau y sin Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, cuando la lesión no fue diagnosticada por colposcopia posterior a la aplicación de ácido acético diluido al 15%, y sin la presencia de epitelio acetoblanco denso, bordes irregulares, superficie elevada, y sin puntilleo y mosaico grueso.

Definición del grupo casos (Grupo 2):

Se consideró caso, al expediente clínico de paciente con presencia de Infección por Virus del Papiloma Humano diagnosticada por papanicolau y Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, cuando la lesión fue diagnosticada por medio de la colposcopia, posterior a la aplicación de ácido acético diluido al 15%, y con la presencia de epitelio acetoblanco denso, bordes irregulares, superficie elevada, y con puntilleo y mosaico grueso y corroborada por biopsia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Grupo control (Grupo 1):

Criterio de Inclusión:

- Expedientes clínicos completos de pacientes sin Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, cuando la lesión no fue diagnosticada por colposcopia posterior a la aplicación de ácido acético diluido al 15%, y sin la presencia de epitelio acetoblanco denso, bordes irregulares, superficie elevada, y sin puntillado y mosaico grueso y presencia de IVPH diagnosticado por papanicolau.

Criterios de No inclusión:

- Expedientes clínicos de pacientes con antecedente de:
 - Cáncer de tracto genital femenino inferior, o de sitios primarios desconocidos: vagina, vulva, colon, recto y ano.
 - Tratamiento con quimioterapias o radioterapia.
 - Tratamiento con corticoesteroides.
 - Tumores ginecológicos asociados: ovario, endometrio, mama y carcinoma epidermoide invasor del cérvix.

Grupo casos (Grupo 2):

Criterio de Inclusión:

- Expedientes clínicos completos de pacientes con infección por Virus del Papiloma Humano diagnosticado con papanicolau y con Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, cuando la lesión fue diagnosticada por colposcopia posterior a la aplicación de ácido acético diluido al 15%, y con la presencia de epitelio acetoblanco denso, bordes irregulares, superficie elevada, y/o puntillado y mosaico grueso y corroborado por biopsia.

Criterios de No inclusión:

- Expedientes clínicos de pacientes con antecedente de:
 - Cáncer de tracto genital femenino inferior, o de sitios primarios desconocidos: vagina, vulva, colon, recto y ano.
 - Tratamiento con quimioterapias o radioterapia.
 - Tratamiento con corticoesteroides.
 - Tumores ginecológicos asociados: ovario, endometrio, mama y carcinoma epidermoide invasor del cérvix.

PROCEDIMIENTO

Una vez cumplidos los criterios de selección se procedió al llenado de la hoja de recolección de datos, posteriormente se realizará una base de datos (Excel) obteniendo gráficas y cuadros, así como análisis estadístico (OR), posteriormente se procederá a realizar la discusión y finalmente la obtención de conclusiones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva, para variables cualitativas se realizará tabla de frecuencias. Para variables cuantitativas medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y rango).

Estadística inferencial o analítica: Se realizará Odds Ratio e Intervalo de Confianza.

CONSIDERACIONES O IMPLICACIONES ETICAS

El propósito esencial de la investigación científica, es generar nuevos conocimientos, encontrar la cura o el alivio de los males que aquejan a la humanidad y promover mediante su aplicación en la tecnología el bienestar humano.

Este protocolo de investigación se realizará bajo las normas que dictan:

- Ley General de Salud, en materia de investigación en México (Julio 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos Capítulo 1 Art. 13, 14, 15, 17, 18, 20.
- NOM 004 del Expediente clínico

Este protocolo se aprobará y autorizará por el Comité de ética en investigación del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM.

RESULTADOS

Se realizó un estudio de 270 expedientes clínicos de pacientes que acudieron a la clínica de displasias en el Hospital Materno Infantil de ISSEMyM, de los cuales 180 expedientes clínicos formaron parte del grupo control (grupo 1) y 90 expedientes clínicos del grupo caso (grupo 2).

Se estudiaron factores de riesgo en ambos grupos, para lesión intraepitelial escamosa de alto grado, como son: edad menor a 30 años, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales y la presencia o ausencia de tabaquismo.

En lo que respecta al promedio de edad en el grupo 1 (controles), la edad promedio fue de 25.5 años con una DE \pm 3.5 años y un rango de 13 y para el grupo 2 (casos), la edad promedio fue de 26.3 años, con una DE \pm de 2.9 años y un rango de 11. (Tabla 1).

Tabla 1. Promedio, desviación estándar y rango de la edad de pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.

Grupo 1. Grupo control

Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango
25.5	3.5	24	13

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Grupo 2. Grupo casos

Promedio	Desviación Estándar	Mediana	Rango
26.3	2.9	26	11

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

En lo que respecta a la edad de inicio de vida sexual activa en el grupo 1 (controles), la edad promedio de inicio de vida sexual fue de 19.9 años con una DE \pm 3.27 años y un rango de 12 y para el grupo 2 (casos), la edad promedio de inicio de vida sexual activa fue de 18.1 años, con una DE \pm de 2.95 años y un rango de 9. (Tabla 2).

Tabla 2. Promedio, desviación estándar y rango de la edad de inicio de vida sexual activa en pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.

Grupo 1. Grupo control

Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango
19.9	3.27	20	12

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

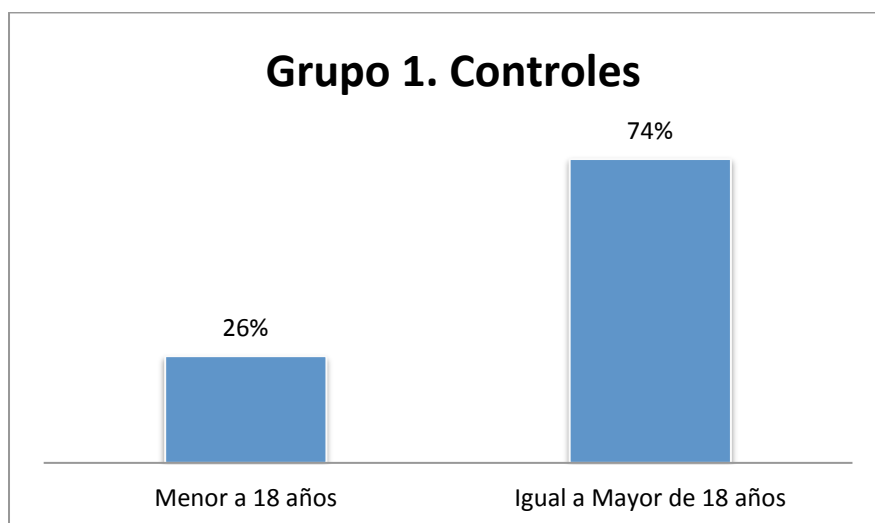
Grupo 2. Grupo casos

Promedio	Desviación Estándar	Mediana	Rango
18.1	2.95	18.5	18.5

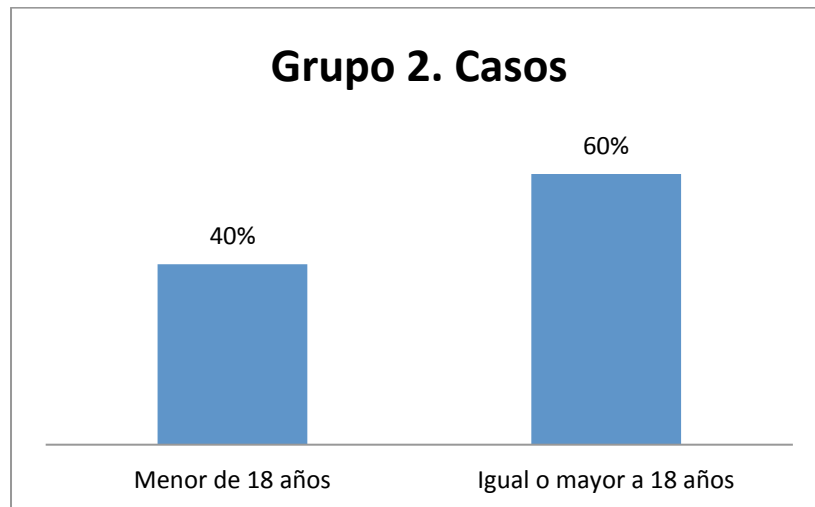
Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Para el grupo 1 (Grupo control), se reportó que el 25.5 % de las pacientes inician vida sexual antes de los 18 años y el 74.5% de los 18 años en adelante, mientras que para el grupo 2 (Grupo Casos) el 40% de las pacientes inician vida sexual antes de los 18 años y el 60% de los 18 años en adelante. (Gráfica 1).

Gráfica 1. Edad de inicio de vida sexual de pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.



Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM



Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

El número de parejas sexuales en promedio para pacientes del grupo 1 (Controles) fue de 2.25, con una DE ± 1.37 parejas y un rango de 5, mientras que para el grupo 2 (Casos) fue en promedio de 2.9 parejas, con una DE ± 3.75 y un rango de (Tabla 3).

Tabla 3. Promedio, desviación estándar y rango del Número de parejas sexuales de pacientes menores a 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.

Grupo 1. Grupo control

Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango
2.25	1.37	2	5

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

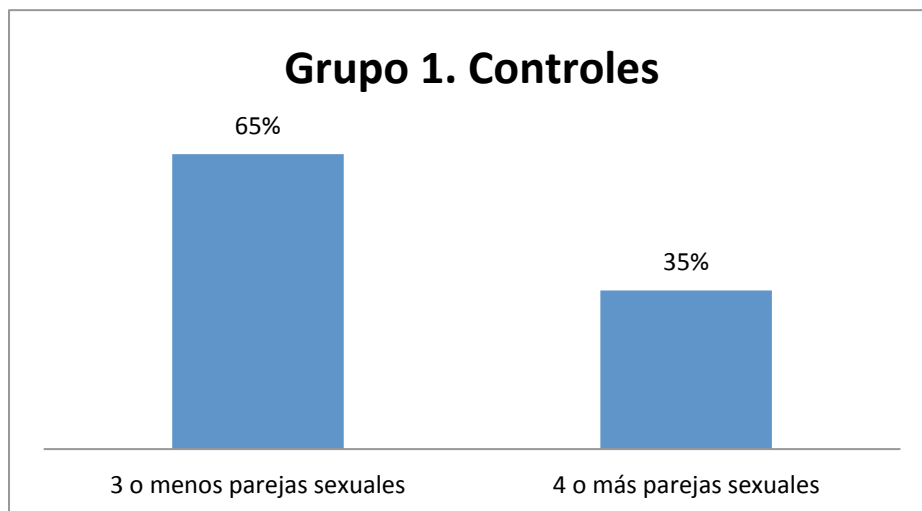
Grupo 2. Grupo casos

Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango
2.9	3.75	2	6

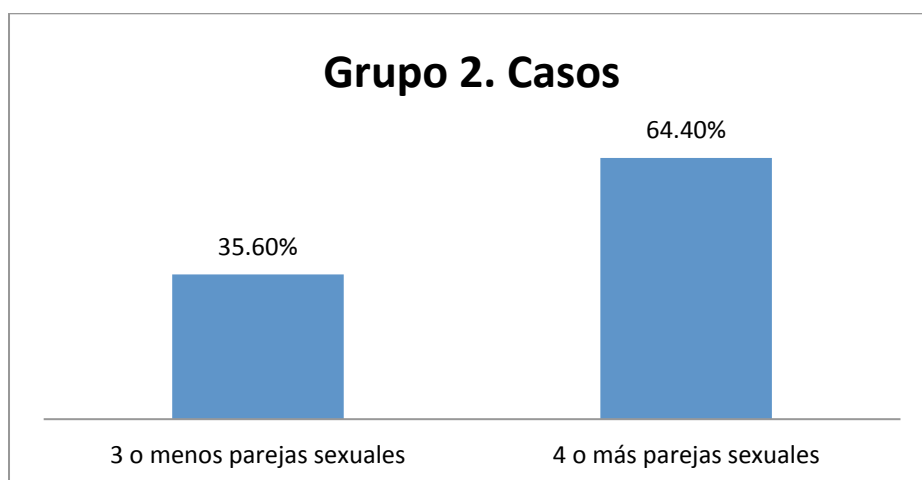
Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Así mismo se encontró para el grupo 1 (Controles) el 65% tiene menos de 3 parejas sexuales, y el 35% tiene 4 o más parejas sexuales, para el grupo 2 (Casos), el 35.6% tiene menos de 3 parejas sexuales y el 64.4% tiene 4 o más parejas sexuales. (Gráfica 2).

Gráfica 2. Número de parejas sexuales de pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.



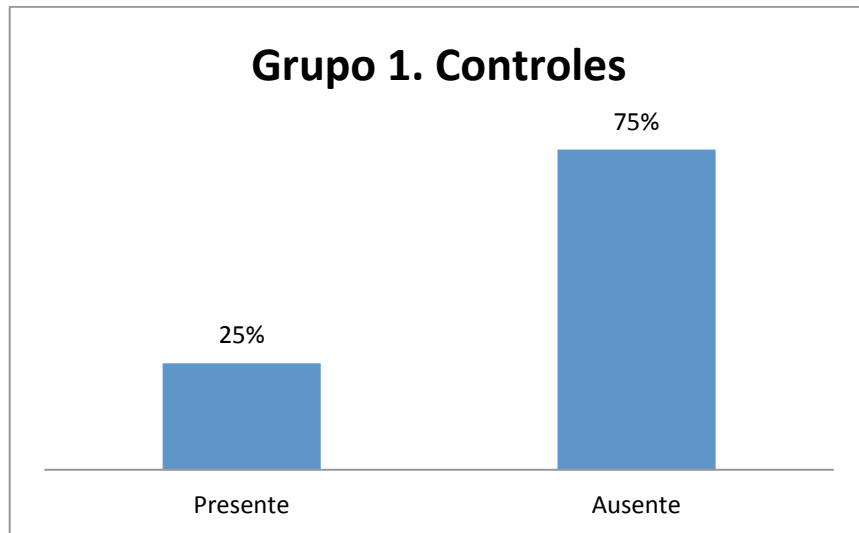
Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM



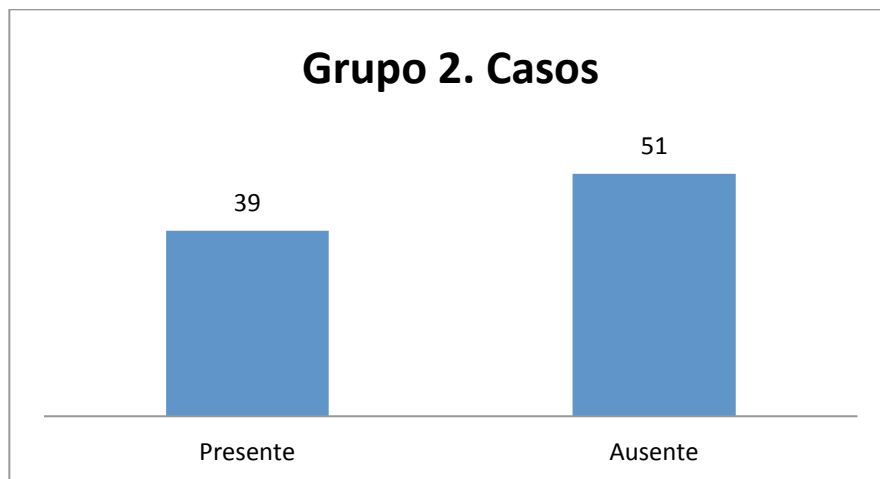
Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Para el tabaquismo en pacientes del grupo 1 (Controles) se encontró que el 25% son fumadoras y el 75% no fumadoras, para el grupo 2 (Casos), el 67.7% son fumadoras y el 32.3% no lo son. (Gráfica 3).

Gráfica 3. Tabaquismo en pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.



Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM



Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

En cuanto al inicio de vida sexual activa en pacientes menores de 18 años se reportó un Odds Ratio de 1.94 con un Intervalo de confianza al 95% de 1.13– 3.32, con un valor de P= 0.0157. (Tabla 4)

Tabla 4. Cuadro comparativo de la edad de inicio de vida sexual activa en pacientes con lesión intraepitelial de alto grado y sin lesión intraepitelial de alto grado en pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.

Cofactor de riesgo	Con lesión intraepitelial de alto grado	Sin lesión intraepitelial de alto grado	Total
IVSA Menor a 18 años	36	46	82
IVSA Igual o mayor a 18 años	54	134	188
Total	90	180	270

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Estadística analítica
Odds Ratio = 1.94
Intervalo de confianza 95% = 1.13 – 3.32
Z = 2.41 P= 0.0157

Con respecto al número de parejas sexuales se reportó un OR de 3.36 para pacientes con 4 o más parejas sexuales, con un IC al 95% de 1.98 – 5.71, con un valor de P <0.0001. (Tabla 5)

Tabla 5. Cuadro comparativo del número de parejas sexuales en pacientes con lesión intraepitelial de alto grado y sin lesión intraepitelial de alto grado en pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.

Cofactor de riesgo	Con lesión intraepitelial de alto grado	Sin lesión intraepitelial de alto grado	Total
4 o más parejas sexuales	58	63	121
3 o menos parejas sexuales	32	117	149
Total	90	180	270

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Estadística analítica

Odds Ratio = 3.36

Intervalo de confianza = 1.98-5.71

Z = 4.495 P= < 0.0001

Para el tabaquismo el OR para pacientes con tabaquismo presente fue de 2.29, con un intervalo de confianza de 1.34-3.92, con un valor de P de 0.0024. (Tabla 6)

Tabla 6. Cuadro comparativo de tabaquismo en pacientes con lesión intraepitelial de alto grado y sin lesión intraepitelial de alto grado en pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.

Cofactor de riesgo	Con lesión intraepitelial de alto grado	Sin lesión intraepitelial de alto grado	Total
Tabaquismo presente	39	45	84
Tabaquismo ausente	51	135	186
Total	90	180	270

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Estadística analítica

Odds Ratio = 2.294

Intervalo de confianza = 1.34 – 3.92

Z = 3.034 P= 0.0024

Tabla 7. Cofactores de riesgo para Lesión intraepitelial de Alto Grado en pacientes menores de 30 años de edad que acuden al Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo de 1 de Marzo 2007 al 28 de Febrero 2013.

Cofactor De Riesgo	OR (Odds Ratio)	IC (Intervalo de confianza)	P
Inicio de vida sexual activa Menores de 18 años	1.94	1.13 – 3.32	0.0157
Número de parejas sexuales 4 o más parejas sexuales	3.36	1.98-5.71	< 0.0001
Tabaquismo Presente	2.294	1.34 – 3.92	0.0024

Fuente: Archivo Clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

DISCUSIÓN

El Virus del Papiloma Humano es el agente causal para el inicio del cáncer cérvicouterino. Tiene más de 150 genotipos descritos y una docena de ellos representa más del 95% de los tipos virales asociados con el cáncer cérvicouterino. Los serotipos 16, 18 y 45 son los de mayor riesgo oncogénico.

La presencia de infección por virus del papiloma humano es el factor necesario, pero no suficiente para desarrollar lesión intraepitelial de alto grado. Solo un pequeño porcentaje de mujeres que cursan con infección de Virus del Papiloma Humano desarrollan alteraciones cervicales de alto grado y cáncer.

El conocimiento sobre la historia natural, epidemiología y las bases científicas del virus del papiloma humano y las lesiones precancerosas de cérvix se encuentran en evolución continua.

Algunos predisponentes importantes para lesión intraepitelial escamosa de alto grado en mujeres menores de 30 años de edad son: edad, inicio de vida sexual, número de parejas sexuales y el antecedente de tabaquismo.

El presente estudio de investigación es el primero que se ha realizado en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM sobre cofactores de riesgo para lesión intraepitelial escamosa de alto grado en mujeres menores de 30 años, en pacientes que acuden a la clínica de displasias.

Una lesión intraepitelial escamosa de alto grado se asocia con persistencia y riesgo de progresión a cáncer, de ahí la importancia de identificar cofactores de riesgo para poder prevenirlos o en caso de ya contar con alguno de ellos llevar un seguimiento adecuado de las pacientes para así realizar una detección oportuna y dar el manejo temprano.

Los factores que determinan la persistencia de la infección por VPH aún no se comprenden por completo. Sin embargo el genotipo es el determinante más importante de persistencia y progresión, siendo el genotipo 16 el que tiene mayor potencial carcinogénico.

La infección por virus del papiloma humano es más común en adolescentes y mujeres jóvenes menores a 20 años de edad. Aunque la prevalencia de IVPH disminuye al aumentar la edad de la mujer, el riesgo acumulativo es del 80%. La mayoría de las mujeres jóvenes, sobre todo las menores de 21 años, tienen una respuesta inmunitaria adecuada que elimina la infección en un periodo promedio de 8 meses o disminuye la carga viral en un 85-90% en un periodo promedio de 8 a 24 meses.

La lesión intraepitelial cervical de alto grado es precursora de cáncer. La persistencia y posterior progresión se da de forma lenta en un periodo entre 8.1 a 12.6 años, periodo durante el cual es importante realizar una detección oportuna de los cofactores de riesgo para poder realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

De acuerdo a los resultados que observé en mi estudio los principales cofactores de riesgo son el inicio de vida sexual activa menor a 18 años de edad, el antecedente de 4 o más parejas sexuales y antecedente de tabaquismo.

Con respecto al inicio de vida sexual activa, en el estudio reportado Katky AH y Cols en 2013⁽²⁶⁾, en el cual describen el riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos se reporta un Odds Ratio 2,4 veces mayor que cuando el inicio de vida sexual activa se inicia a los 21 años o posterior. Así mismo en el estudio reportado por Luhn en 2013⁽²⁶⁾, el inicio de vida sexual después de los 18 años de edad demostró ser un factor protector con un OR de 0.67 (IC 0.47-0.96). En comparación con este estudio en el cual se reporta, el inicio de vida sexual a una edad menor a 18 años con un OR de 1.94 con un (IC 95%: 1.13– 3.32). Por lo tanto se concluye que el riesgo de desarrollar lesión intraepitelial de alto grado en pacientes que inician vida sexual activa antes de los 18 años de edad es significativo.

En lo que respecta al número de parejas sexuales, el riesgo es mayor cuando se tiene el antecedente de 4 o más parejas sexuales según se reporta en el estudio de Luhn y cols en 2013⁽²⁷⁾, con un aumento del riesgo de lesión intraepitelial cervical con un OR de 1.30 (IC: 0.92-1.84). En comparación con este estudio en el que se reporta que el antecedente de 4 o más parejas sexuales tiene un OR de 3.36 (IC 95%:1.98-5.71). Con lo anterior corroboramos que las pacientes que tengan mayor cantidad de parejas sexuales tendrán más riesgo de presentar lesión intraepitelial de alto grado.

El tabaquismo es considerado uno de los precursores para desarrollar afecciones por el Virus del Papiloma Humano por la acción de la nicotina la cual facilita el desarrollo del virus, debido a que esta sustancia destruye las células protectoras del sistema inmunológico (Langerhans) de áreas del cuerpo humano. En promedio se considera que las fumadoras tienen de 2 a 4 veces mayor riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Luhn y cols.⁽¹⁴⁾ reportaron un OR 1.95 (IC:1.48-2.58). Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial. En este estudio se reportó un OR de 2.29 para las pacientes con tabaquismo positivo (IC 95%:1.34 – 3.92). Concluyendo que el antecedente de tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar lesión de alto grado.

Considero que la variación obtenida en los resultados de la literatura comparada con el presente estudio es es debida a diferentes características en la población de Hospital Materno Infantil ISSEMyM, ya que tienen un mayor nivel educativo, lo cual les permite tener acceso a servicios de salud más completos, así como a una prevención o en su caso atención temprana de la infección por virus del papiloma humano, rompiendo así la evolución natural de la enfermedad y evitando la progresión a lesión de alto grado.

CONCLUSIONES

Los cofactores de riesgo para presentar lesión intraepitelial de alto grado en pacientes menores de 30 años de edad son: edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales y tabaquismo.

Para la edad de inicio de vida sexual se reportó que las pacientes que inician actividad sexual antes de los 18 años de edad tienen más riesgo de presentar lesión de alto grado con un OR de 1.94 (IC 95%:1.13-3.32).

Para el número de parejas sexuales el OR fue de 3.36 (IC 95%:1.98-5.71) en mujeres que tienen 4 o más parejas sexuales, esto significa que estas pacientes tienen 3 veces más riesgo de desarrollar lesión intraepitelial de alto grado.

Para el tabaquismo como cofactor de riesgo se encontró un OR de 2.29 (IC 95%:1.34-3.92), lo que representa dos veces más riesgo de presentar lesión intraepitelial de alto grado, con lo anterior concluimos que el tabaquismo es un cofactor en la génesis de la lesión intraepitelial cervical.

RECOMENDACIONES

1. Elaborar campañas de promoción a la salud para realizar estudio citocolposcópico por lo menos una vez al año, después de haber iniciado vida sexual.
2. Promover la incorporación de test de Virus del Papiloma Humano.
3. Fomentar la educación médica continua para identificar factores de riesgo en pacientes con infección subclínica con virus del papiloma humano.
4. Realizar estudio citocolposcópico a toda paciente que lo solicite para la identificación oportuna de cofactores de riesgo para lesión intraepitelial escamosa de alto grado.
5. Control subsecuente citocolposcópico en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de alto y/o bajo grado cada seis meses por dos años consecutivos, posterior a algún tratamiento conservador.
6. Canalizar a todas las pacientes fumadoras que acudan a la clínica de displasias del Hospital Materno Infantil de ISSEMyM a clínica de tabaquismo para su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference; *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S1–S27.
2. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147–72.
3. Bibbo M, Wilbur DC. *Comprehensive Cytopatology* 3rd ed. London; Elsevier; 2008. / Berek J. Simplification of the New Bethesda 2001 Clasification System. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 18: S2-5.
4. Richart RM.: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 75-131, 1990.
5. Medina V, Martínez M. *Fundamentos de oncología*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM, México. 2009. 69.
6. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b2569.
7. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348:489.
8. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1
9. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008; 197:279
10. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, et al. Duration and clearance of anal human papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:536.
11. Singh DK, Anastos K, Hoover DR, et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in HIV-infected and HIV-uninfected Rwandan women. *J Infect Dis* 2009; 199:1851.
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
13. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007; 195:1582.
14. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128:265.

15. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116:110.
16. Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3619.
17. Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Lorey T, Littell RD. Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:255–60.
18. Ward KK, Berenson AB, Breitkopf CR. Passive smoke exposure and abnormal cervical cytology in a predominantly Hispanic population. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):213.
19. Ferris DG, Litaker MS, ALTS Group. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:704.
20. Crum CP. Laboratory management of CIN 2: the consensus is consensus. *Am J Clin Pathol* 2008; 130:162.
21. Diccionario de la Real Academia Española.
22. D'Souza G, Palefsky JM, Zhong Y, et al. Marijuana use is not associated with cervical human papillomavirus natural history or cervical neoplasia in HIV-seropositive or HIV-seronegative women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:869.
23. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1465.
24. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76.
25. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S64.
26. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S1.
27. <http://www.asccp.org/> (Acceso en Marzo 22, 2012).
28. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1117.

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos	
Nombre de la paciente:	
Clave ISSEMyM:	
Edad Cronológica:	
Edad de inicio de vida sexual activa	
	Menor a 18 años ()
	Igual o mayor a 18 años ()
Número de parejas sexuales:	
	3 o menos ()
	4 o más ()
Tabaquismo:	
	Presente ()
	Ausente ()
Lesión Intraepitelial de Alto grado:	
	Presente ()
	Ausente ()