



Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina



TESIS^[...]_[SEP] PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Protocolo de tesis:

ER-IDA/2029

Titulado:

**“Incidencia de displasias cervicales y cáncer cérvico uterino en pacientes menores de
25 años atendidas en la Clínica de Displasias del Hospital Regional de Alta
Especialidad Materno Infantil en Guadalupe, Nuevo León”.**

Dra. Ana Laura Turner Llaguno

Residente del Departamento de Ginecología y Obstetricia

Programa Multicéntrico de Residencias Médicas

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

e-mail: ana_turner@hotmail.com

Celular: 8110612231

Monterrey, Nuevo León a 10 de Octubre de 2015.

Dedico esta tesis:

A mis padres, Enrique y Ana Laura, que siempre han estado conmigo y siempre me han apoyado incondicionalmente.

A mi esposo, Adolfo, por siempre estar a mi lado, y ser un modelo a seguir.

A mis hermanos, Ethel, Julio y Eugenia, y en especial a mi sobrina Victoria, por ser como son, únicos, y por darle alegría a mis días.

A mis compañeros de residencia, a Cilia, Magda, Viridiana, Carlos, Jesús, Manuel, Arnoldo, Abraham y Marisol, por todas estas aventuras que hemos vivido juntos.

A mis maestros que con gran dedicación han influenciado mi profesión, dándome los mejores consejos y haciéndome una mejor persona y profesionista.

Hoja de Identificación

Protocolo: ER-IDA/2029

Titulado: “Incidencia de displasias cervicales y cáncer cérvico uterino en pacientes menores de 25 años atendidas en la Clínica de Displasias del Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad en Guadalupe, Nuevo León”.

Autores :

Investigador Principal: Dra. Ana Laura Turner Llaguno. Residente del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Programa Multicéntrico de Residencias Médicas.

Co-investigadores:

Dr. Ventura Enrique Niño Parra, Jefe de la Clínica de Displasias, Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad.

Dr. Gonzalo Soto Fuenzalida, Coordinador de Investigación en la Residencia

Asesor en Estadística:

Dr. Salomón Alvarado Ramos

Colaboradores:

Dr. Melchor Cantú Santos. Coordinador de Enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional Materno Infantil.

Dra. Florencia Díaz Mendoza. Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Regional Materno

Infantil de Alta Especialidad.

Dr. Alfonso Duran. Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad.

Departamentos Participantes:

Departamento de Ginecología del Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad.

Clínica de Displasias del Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad.

Departamento de Patología Hospital Metropolitano “Bernardo Sepúlveda”.

Departamento de Archivo Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad.

Instituciones Participantes. Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León.

Área de Investigación. Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad, en Guadalupe, Nuevo León.

Línea de Investigación. Cáncer Ginecológico.

Fecha Probable de Inicio y terminación del Estudio. 15 Julio del 2015 al 10 de Octubre del 2015.

Tabla de contenidos

Portada	
Dedicatoria	ii
Hoja de Identificación	iii
Tabla de Contenido	v
Resumen	Página 1
Capítulo 1.- Planteamiento del problema	Página 3
Antecedentes	Página 3
Planteamiento del Problema	Página 4
Objetivos general y específico	Página 5
Objetivos secundarios	Página 5
Hipótesis	Página 5
Justificación	Página 6
Alcance del estudio	Página 6
Capítulo 2.- Marco teórico.	Página 7
Capítulo 3.- Metodología.	Página 24
Capítulo 4.- Resultados.	Página 28
Capítulo 5.- Análisis y discusión de resultados.	Página 49
Capítulo 6.- Conclusión	Página 53
Índice tablas y gráficos	Página 57
Referencias	Página 60
Curriculum	Página 66

Resumen

El cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte en por neoplasias malignas en mujeres, particularmente en grupo de edad de 25 a 64 años. El grupo de edad con mayor número de pacientes con cáncer cérvico uterino en México es el de 15 a 39 años. El factor de riesgo más importante para desarrollar displasia cervical y cáncer cérvico uterino es la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Lo que lo hace a éste cáncer, prevenible. La prevención primaria está orientada a tener relaciones sexuales seguras y al uso de vacunas. Y la prevención secundaria, realizando un diagnóstico precoz. En México, las campañas de detección oportuna de cáncer están orientadas a mujeres de 25 a 64 años de edad y las guías internacionales recomiendan el inicio del tamizaje en pacientes mayores de 21 años. Las campañas de detección oportuna de cáncer de cérvix existen en nuestro país desde 1974. Sin embargo la incidencia no se ha reducido (23.3 por 100,000 mujeres).

Este estudio es un estudio original, observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Se realizó en Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil, se revisaron los expedientes de todas las pacientes menores de 25 años, en los últimos 5 años. El objetivo principal fue encontrar la incidencia de displasias cervicales y cáncer cérvico uterino en este grupo de pacientes, y los objetivos secundarios fueron valorar factores de riesgo para esta población. Se analizaron expedientes de 803 pacientes, se excluyeron 135, por no contar con criterios de inclusión. Como hallazgos se encontró una incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado de 24.69% y la de cáncer epitelial de 0.44%. Se encontró que pacientes con vida sexual por más de 5 años ($p= 0.025$), pacientes mayores de 21 años (RR

1.15 para NIC III y RR 3.46 para cáncer epidermoide) y pacientes con más de 6 parejas sexuales ($p=0.058$, RR 2.7487 IC 1.0884 - 6.9418) tiene un riesgo aumentado de tener cáncer de cérvix epidermoide.

Capítulo 1.- Planteamiento del problema.

Antecedentes.

En México el cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte en por neoplasias malignas en mujeres, particularmente en grupo de edad de 25 a 64 años¹⁰. Con una incidencia en México de 23.3 por cada 100,000 mujeres. El grupo de edad con mayor número de pacientes de cáncer cérvico uterino en México es el de 15 a 39 años³. A nivel mundial representa la segunda causa de muerte por neoplasia en la población femenina. En México reportan una tasa de incidencia de 16.7 por cada 100,000 mujeres es este mismo grupo de edad¹.

El factor de riesgo más importante para desarrollar displasia cervical y cáncer cérvico uterino es la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Lo que lo hace a éste cáncer, prevenible. La prevención primaria está orientada a tener relaciones sexuales seguras y al uso de vacunas. Y la prevención secundaria, realizando un diagnóstico precoz. En la actualidad contamos como prueba de tamizaje la citología exfoliativa o Papanicolaou, y como Gold estándar para diagnóstico la biopsia guiada por colposcopia.

En México, las campañas de detección oportuna de cáncer están orientadas a mujeres de 25 a 64 años de edad. Estas campañas existen en nuestro país desde 1974. Sin embargo la incidencia de cáncer cérvico uterino no ha disminuido y el diagnóstico, una vez establecido, se encuentra en estadios avanzados.

Planteamiento del problema.

El cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, siendo en nuestra población un problema de interés epidemiológico. El tamizaje que se realiza en campañas a nivel nacional está normado por reglas internacionales que enmarcan estos estudios exclusivamente en pacientes mayores de 21 años. Hemos visto con alarma en nuestra población, como han aparecido casos de cáncer a edades más tempranas, provocando gran impacto en nuestras familias.

No hay estadísticas donde se reporte la incidencia de displasias cervicales y cáncer cérvico uterino en mujeres menores de esta edad, ya sea nacionales como internacionales, y para poder justificar la edad a la que se debe de iniciar el tamizaje, deberíamos de contar con esta información.

Hay que cuestionarnos sobre si se están realizando adecuadamente los programas de detección oportuna de cáncer cérvico uterino, ya que éste se inició en México desde 1974 y la incidencia de cáncer cérvico uterino no ha disminuido.

Otra de las cuestiones a tratar, es por qué en México, una vez que es diagnosticado el cáncer cérvico uterino, por lo general es en estadios avanzados. Aunque la Norma Oficial Mexicana refiere que se deberá de ofrecer la prueba de tamizaje a toda mujer mayor de 25 años de edad, hay muchas adolescentes que acuden y solicitan su valoración, por lo que en nuestra institución hemos detectado casos de cáncer y displasias cervicales en pacientes menores de 25 años.

Objetivos general y específico de la investigación.

El objetivo principal de éste estudio es encontrar la incidencia de displasias cervicales y cáncer en pacientes menores de 25 años, ya que ésta es la edad que dicta la Norma Oficial Mexicana para iniciar el tamizaje para cáncer cérvico uterino. Teniendo esta información, podríamos determinar si se está cubriendo la población para la cual deben de estar dirigidas éstas campañas de prevención.

Objetivos Secundarios:

- Estimar la incidencia de displasias y cáncer cérvico uterino en pacientes menores de 25 años en nuestra población .
- Estimar cuales son las lesiones más frecuentemente encontradas en éstas pacientes.
- Estimar el estadio en el que más frecuentemente se diagnostica a éstas pacientes.
- Determinar la relación que tiene la edad de inicio de relaciones sexuales y el desarrollo de la lesión.
- Determinar factores de riesgo en ésta población.
- Correlación colposcópica con Papanicolaou.
- Correlación colposcópica con resultado de biopsia.

Hipótesis.

La incidencia de displasias severas y cáncer cérvico uterino en pacientes menores de 25 años referidas a la Clínica de Displasias es mayor al 15 %.

Justificación.

El cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas y un alto porcentaje de estas pacientes son menores de 25 años.

El mayor beneficio que encontraremos con los resultados de ésta información es mejorar la detección de cáncer cérvico uterino y poder diagnosticarlo en estadios más tempranos para poder ofrecer un tratamiento precoz; y así evitar secuelas e inclusive la muerte en éstas pacientes.

Alcance del estudio.

Se requieren estudios para poder justificar el inicio del tamizaje en nuestra población, ya que no existen trabajos nacionales o internacionales donde reporten la incidencia y prevalencia de este tipo de lesiones precursoras de cáncer en pacientes menores de 25 años.

Mediante este trabajo se pretende analizar: la incidencia de displasias y cáncer en pacientes menores de 25 años en nuestra población, las características demográficas de nuestra población estudiada y factores de riesgo modificables.

Con este trabajo se pretende sentar un antecedente sobre la incidencia de displasias y cáncer en pacientes menores de 25 años, y con esto poder justificar realizar estudios a nivel nacional e internacional, modificar las normas para el inicio del tamizaje en México y así poder hacer un diagnóstico precoz y poder tratar las lesiones precursoras de cáncer.

Capítulo 2.- Marco teórico.

La infección genital con el VPH es la enfermedad de transmisión sexual viral más frecuente a nivel mundial. Asimismo, es el factor de riesgo más importante para desarrollar displasias cervicales y cáncer cérvico uterino ⁹.

En México el cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas, particularmente en el grupo de 25 a 64 años de edad ¹⁰.

El cáncer cérvico uterino es un problema de salud pública en el ámbito mundial ya que representa la segunda neoplasia que más muertes ocasiona entre la población femenina y corresponde al 10% del total de nuevos casos de cáncer ³ y el 8% de todas las muertes por cáncer en mujeres ¹⁵.

En 2012 se reportaron 527,624 casos en el mundo, de los cuales el 80% de ellos corresponden a países en vías de desarrollo ⁹. Los países de América Latina se encuentran en una área geográfica con tasas de incidencia más altas del mundo⁴. Solamente en México en el 2012 se reportaron 13,960 casos nuevos con una tasa de incidencia de 23 por 100,000 mujeres. En México, en el año 2001, se reportaron 4,051 muertes en mujeres por cáncer cérvico uterino, con una tasa de mortalidad de 8.8 por cada 100,000 mujeres⁹. Para el año 2012 se registraron 4,769 casos con una tasa de 8.1 por cada 100,000 mujeres ¹.

La edad promedio de aparición es de 51 años. Según datos de la GLOBCAN 2012, como podemos ver en la Tabla 1 a nivel mundial el mayor número de casos de cáncer cérvico uterino son reportados en el rango de edad de 15 a 39 años, la tasa de incidencia reportada en este grupo de edad es de 8.2 por cada 100,000 mujeres, sin embargo, en

México reportan una tasa de incidencia de 16.7 por cada 100,000 mujeres es este mismo grupo de edad ¹.

Tabla 1

Casos reportados de cáncer cérvico uterino

País	México	Estados Unidos	Canadá	América Latina	Europa	África	Asia
0-14 años	0	3	0	15	4	58	85
15-39 años	4039	3476	396	18853	13249	19650	55178
40-44 años	1873	1498	158	8160	6449	10474	39251
45-49 años	1730	1591	172	8098	7020	11987	44160
50-54 años	1532	1527	162	7261	7137	12753	42416
55-59 años	1302	1334	134	6303	6518	12342	36759
60-64 años	976	1116	110	5288	5221	10760	26306
65-69 años	758	839	83	4369	3651	8519	17180
70-74 años	614	576	59	3731	3357	6017	11144
Mayores de 75 años	1136	1006	134	6740	5767	6478	12344
Total	13960	12966	1408	68818	58373	99038	284823

Sin embargo, estos datos presentados por el GLOBCAN 2012, no reporta cuales de éstas pacientes son menores de 25 años. En México el 29% de los casos de cáncer cérvico uterino son reportados en pacientes de 15 a 39 años, siendo el grupo de edad con mayor prevalencia, seguido por el grupo de edad de 40 a 44 años. Tabla 2 y 3 ¹.

Con respecto a la incidencia de displasias podemos ver que en adolescentes esta reportada una incidencia de 4 en 1000 pacientes para lesiones intaepiteliales de bajo grado y de 5 en 1000 para lesiones de alto grado ³³, sin embargo hay que tomar en cuenta que hasta el 91 % de las lesiones de bajo grado van a involucionar en los siguientes 36 meses y

solo el 3% va a progresar a lesiones de alto grado ³⁹ . Con respecto a NIC II hasta un 65 a 68 % va involucionar en los próximos 3 años y 15% progresara a NIC III en este mismo periodo de tiempo ⁴⁰ .

Gráfico 1

Distribución por grupo de edad, pacientes con cáncer cérvico uterino en México

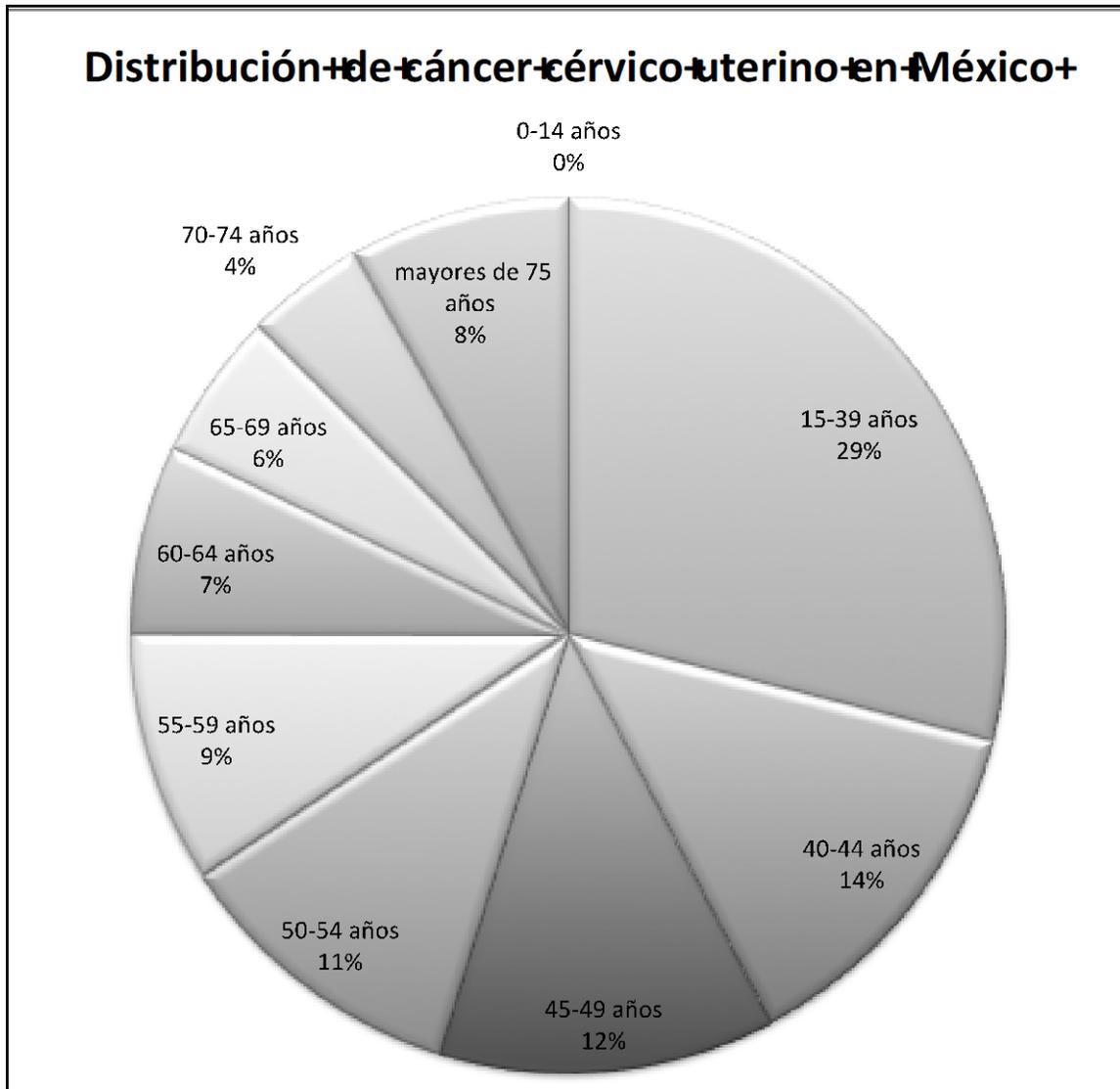


Gráfico 2

Distribución mundial de cáncer cérvico uterino por grupos de edad.

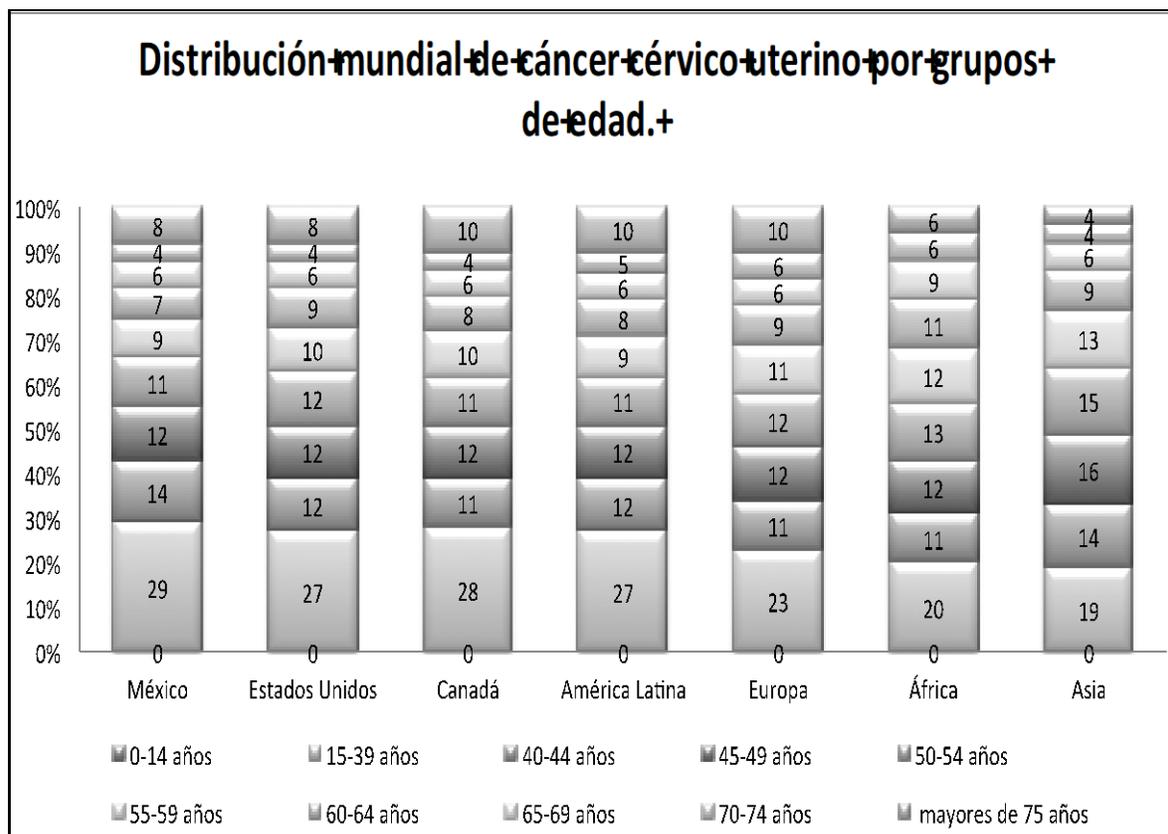


Tabla 2.

Incidencia de cáncer de cérvix a nivel mundial

	Incidencia	Mortalidad
México	23.7	8.1
Mundial	15.1	7.6
América del Sur	22.2	9.5
Estados Unidos	8.1	4
África	18.5	11.2
Europa	15.2	6.4
Asia	13.7	7

Debido a la magnitud que muestra el cáncer cérvico uterino en nuestro país, es necesario subrayar como estrategia principal la coordinación de los sectores público, privado y social para afrontar este padecimiento con mayor compromiso, eficiencia y eficacia ¹⁰.

Es importante lograr una participación activa de la comunidad en la solución de este problema de salud, la cual se podrá lograr mediante la educación para la salud, las acciones de promoción, difusión e información de los factores de riesgo, así como la concientización en el autocuidado de la salud ¹⁰.

La prevención primaria establece premisas de educación en salud para reducir conductas sexuales de alto riesgo ¹⁶ que incluye el uso del condón, promoción de relaciones sexuales monogámicas y el uso de las vacunas profilácticas contra el VPH ¹⁰.

La experiencia de países desarrollados ha permitido demostrar que la mejor opción para disminuir la mortalidad por cáncer cérvico uterino es la detección y el tratamiento oportuno de lesiones precursoras y lesiones malignas por medio de programas de detección oportuna ⁹ y la Organización Mundial de Salud (OMS) considera que los programas de tamizaje siguen siendo la mejor alternativa para la prevención y control del cáncer cérvico uterino ²⁶.

En México en 1974 se implementó el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer, y a pesar de ello la tasa de mortalidad por cáncer cérvico uterino durante los últimos 25 años no ha disminuido ². El Programa pretende brindar información y servicios para garantizar la cobertura en la prevención y el control del cáncer cérvico uterino a fin de disminuir la mortalidad por esta causa. Es de carácter poblacional, gratuito y permanente.

Incluye acciones de promoción, detección, diagnóstico y seguimiento de las mujeres de 25 años y más de edad ²³ .

Se estima que cerca del 90% de las mujeres que viven en países en desarrollo nunca se han realizado un examen orientado a la detección precoz de cáncer cérvico uterino ³¹ .

Los factores más importantes que se han relacionado con la baja efectividad de los programas de tamizaje en los países en vías de desarrollo son: la deficiente organización, la baja cobertura; la baja calidad de las muestras obtenidas; los errores en el diagnóstico citológico, y el escaso seguimiento de los casos encontrados. A pesar de estas dificultades, la OMS considera que los programas de tamizaje siguen siendo la mejor alternativa para la prevención y el control del cáncer cérvico uterino, frente al uso de las vacunas contra el VPH que abarca la prevención contra los tipos 16 y 18 que se relacionan sólo con el 70% de los cánceres de cuello uterino^{8,22} .

Contrario a lo que sucede en Estados Unidos de América y Europa, donde hasta el 75% de las ocasiones se diagnostica en estadios clínicos tempranos, en nuestro país las etapas localmente avanzadas son las que tienen mayor prevalencia ¹⁵, esto origina un mal pronóstico y una menor sobrevida en las pacientes ⁵; lo anterior refleja que el programa de detección oportuna con citología cérvico vaginal no es lo suficientemente adecuado.

En las nuevas generaciones es más frecuente la sexarquia precoz, promiscuidad, gestaciones previas, cervicitis, la infección por VPH , que son factores que condicionan a la aparición de cáncer cérvico uterino en edades más tempranas ³¹ .

El cuello uterino normal esta compuesto por diferentes tipos de células epiteliales, y

para poder entender la fisiopatología del cáncer cérvico uterino hay que entender el origen y el comportamiento de estas células. La parte media del canal cervical, hacia la parte superior del cérvix esta compuesta por epitelio columnar secretor de moco, que se origina embriológicamente de una invaginación de los conductos müllerianos, estas células tiene bajo potencial neoplásico. El área mas distal del tracto genital femenino, la vagina y el ectocérvix están compuestos de epitelio escamoso, este epitelio es referido como epitelio escamoso original, ya que estas células escamosas reemplazan las células columnares müllerianas cuando el canal útero vaginal se forma; estas células tiene bajo potencial neoplásico. La unión escamo columnar es donde estos 2 epitelios se unen, se encuentra típicamente en la unión de la parte central del ectocérvix y la parte baja del canal cervical, sin embargo esta localización varia a lo largo de la vida de la mujer. La unión escamo columnar también es llamada la zona de transformación. En mujeres en edad reproductiva esta unión se exterioriza hacia el cérvix con la influencia hormonal, la irritación mecánica que ocasiona el pH ácido de la vagina, induce metaplasia escamosa, formando una nueva zona de transformación con células escamosas metaplásicas inmaduras, las cuales son más vulnerables a alteraciones neoplásicas ²⁷.

Las adolescentes son particularmente vulnerables a la infección por VPH ya que el cérvix de las adolescentes se considera inmaduro, y consiste principalmente de células columnares y metaplasia; contrario de lo que sucede con las adolescentes, el cérvix de una paciente adulta consiste principalmente de epitelio escamoso ⁶.

Ahora se acepta que el VPH es el principal agente causal infeccioso. Aunque hay otras infecciones de transmisión sexual, como el virus del herpes simple 2, que tienen una función causal concurrente ¹¹. En series de casos epidemiológicos reportados han

demostrado que casi el 100% de los casos de cáncer de cérvix resultan positivos para VPH²⁰.

EL VPH es un virus de DNA sin envoltura que tiene cápside proteínica. Infecta sólo a células epiteliales y alrededor de 30 a 40 subtipos de VPH tiene afinidad para infectar la parte inferior de la región ano genital. El ciclo vital del VPH se completa en sincronía con la diferenciación del epitelio escamoso. La replicación vírica se completa en las capas epiteliales más superficiales ¹¹.

Hasta ahora se han identificado más de 100 tipos de VPH, éstos se clasifican de bajo y alto riesgo, según su capacidad para inducir el desarrollo de cáncer cérvico uterino. El grupo de los VPH de bajo riesgo es mucho más grande, estos rara vez son oncógenas y los más frecuentes son 6 y 11, causan casi todas las verrugas genitales y una minoría de las infecciones subclínicas por VPH ¹¹.

Los tipos de alto riesgo incluyen al 16, 18, 31, 33, 35, 4 y 5, y representan el 95% de los casos de cáncer cérvico uterino de todo el mundo ⁷. El VPH 16 es el principal virus de éste grupo relacionado con cáncer y representa del 55 al 60% de los cánceres cérvico uterinos ²⁰, éste genotipo también es el más frecuente en las lesiones de baja malignidad y en mujeres sin neoplasia ¹¹. La incidencia del VPH 18 es mucho menor que la de VPH 16 en la población general, pero se encuentra hasta en 10 al 15% de los casos reportados de cáncer cérvico uterino ²⁰, incluso en un porcentaje más alto de los adenocarcinomas cérvico uterinos y carcinomas adeno escamosos ¹¹.

La transmisión del VPH genital casi siempre requiere contacto sexual con la piel genital, mucosas o líquidos corporales de una pareja con verrugas o infección subclínica,

las excepciones se consideran extremadamente raras. Se sabe poco sobre la capacidad infecciosa del VPH subclínico, pero se asume que es alta, sobre todo en presencia de cuentas víricas altas ¹¹.

La infección genital por VPH es multifocal, por lo tanto, la neoplasia en alguna parte de la región genital aumenta el riesgo de neoplasia en otra parte del aparato genital inferior. Se ha reportado hasta 42.4 % de las pacientes diagnosticadas con displasia severa o cáncer cervical micro invasor presentan infección por VPH cervical y anal simultáneamente ²¹.

En las lesiones cancerosas, el genoma circular del VPH se integra de manera lineal en sitios aleatorios del cromosoma hospedador, y luego produce la transcripción irrestricta de los oncogenes E2 y E7. Sus productos, las oncoproteínas E6 y E7, interfieren con la función y aceleran la degradación de p53 y pRB ¹², proteínas supresoras tumorales clave del hospedador. Esto deja a la célula infectada vulnerable a la transformación maligna por la pérdida del control sobre el ciclo celular, por la proliferación celular y la acumulación de mutaciones en el DNA ¹¹.

La infección inicia en las células basales de la zona de transformación cervical, pero la respuesta inmune innata tiende a ser retardada porque no existe fase citopática, y los viriones infectantes y antigénicos, se producen en las capas más diferenciadas del epitelio. Sin embargo, la mayoría de las infecciones son controladas por la respuesta inmune celular. Solamente en aproximadamente la mitad de los expuestos hay seroconversión, y se desconoce el grado en que la infección natural protege contra infecciones recurrentes o facilita el control inmunológico de las mismas ³.

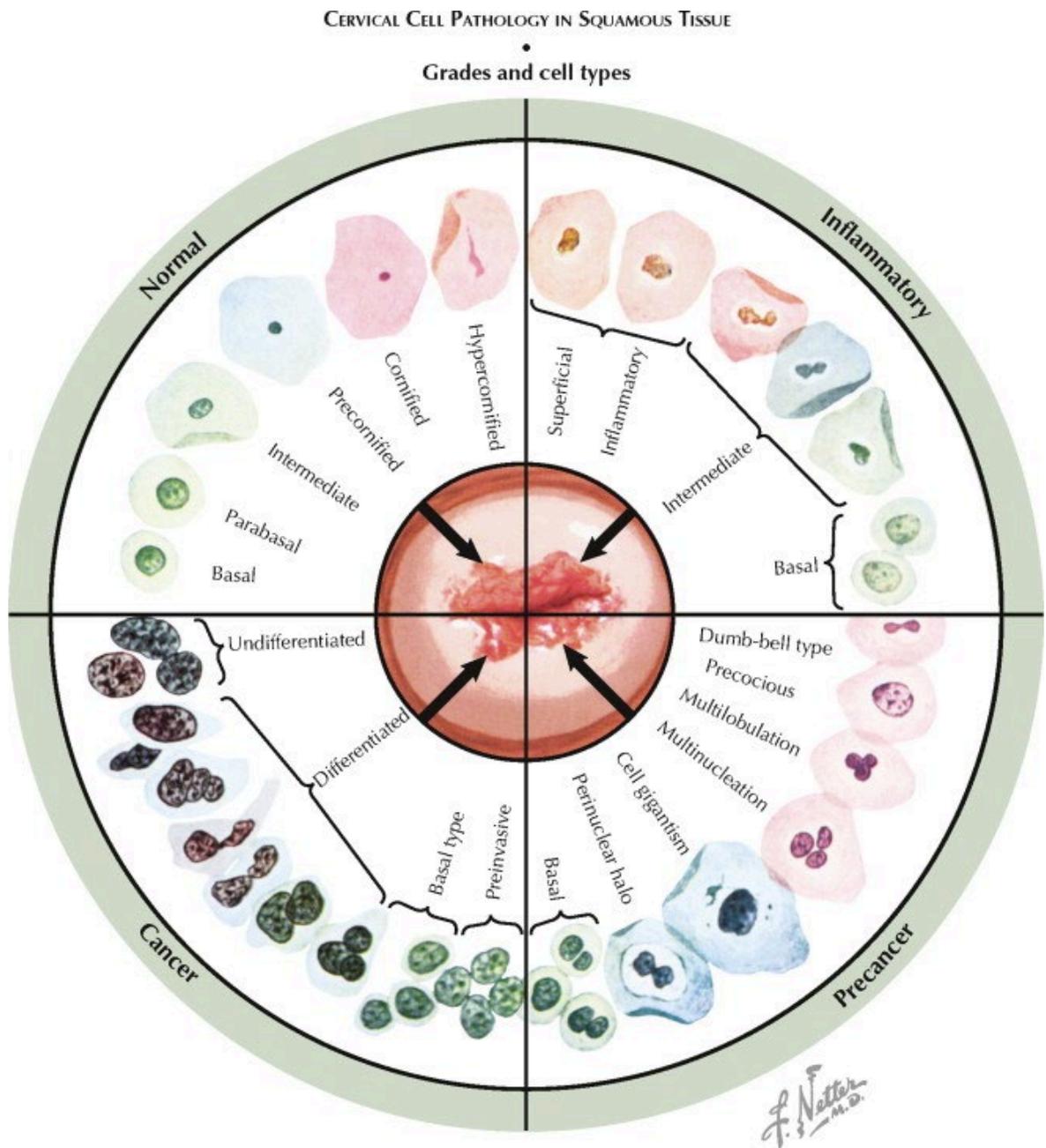
En las lesiones pre invasoras se modifica la diferenciación epitelial normal. El grado de afectación del epitelio establece el grado histológico de la lesión como neoplasia intraepitelial cérvico uterina leve, moderada, o grave (NIC 1.NIC 2, NIC 3 respectivamente)¹¹. En pacientes con NIC 2 o 3 que no reciben tratamiento puede progresar a cáncer cérvico uterino²⁹, y hay series que reportan hasta un 30% de las pacientes con NIC3 no tratadas desarrollan cáncer⁷.

Por lo tanto la historia natural de esta enfermedad es básicamente la siguiente: adquisición de VPH, persistencia de VPH (contra la eliminación de este), progresión a cáncer y finalmente la invasión²⁰. El cáncer cérvico uterino se desarrolla lentamente, la OMS refiere que pueden transcurrir de 10 a 20 años entre una etapa temprana (pre neoplásica) a un cáncer invasor³⁰.

A través de los años han surgido diversos estudios de tamizaje de cáncer cérvico uterino y lesiones intraepiteliales; la citología, inspección visual con ácido acético y la prueba para detección de VPH^{19,13} y el de cáncer invasor por examen clínico, además de los anteriores. El Gold estándar para el diagnostico se establece únicamente por examen histopatológico¹⁰, mediante una biopsia dirigida por colposcopia; en caso de no observarse una lesión, mediante toma directa si existe tumor visible¹⁵.

Gráfico 3

Patología cervical a nivel celular



La detección citológica cérvico uterina es una de las historias de mayor éxito en la medicina, esta fue instaurada en la década de los 50's con la introducción de la prueba de Papanicolaou ¹⁸. La prueba de Papanicolaou, detecta la mayoría de las neoplasias cérvico

uterinas en estadios tempranos, cuando son mejores los resultados del tratamiento ¹¹. La OMS reporta una especificidad de citologías tomadas adecuadamente de 98 a 99% , con una sensibilidad que va desde el 50 a 75% ²⁸.

La especificidad de la prueba de Papanicolaou es consistentemente alta, se aproxima al 98%. Sin embargo, las estimaciones de su sensibilidad son más bajas y más variables. Un meta análisis reciente encontró una sensibilidad de 51% para la detección de cualquier grado de neoplasia intraepitelial cervical con una sola prueba de Papanicolaou, pero una sensibilidad mayor para las lesiones de alta malignidad ¹¹.

En la actualidad se utilizan dos técnicas para citología cérvico uterina: la convencional y la de medio líquido. La prueba de Papanicolaou convencional es un frotis de células que se hace directamente del dispositivo de recolección al portaobjetos al momento de la muestra. La técnica con medio líquido recolecta las células en medio de transporte líquido que luego se procesa para producir una capa sencilla uniforme de células sobre un portaobjetos, en las muestras residuales de base líquida pueden someterse a pruebas para VPH, virus de herpes simple, gonorrea y clamidia ¹¹. No hay evidencia que demuestre que el medio líquido sea más preciso que el convencional ¹⁴.

En 1988 se hizo la estandarización para el reporte de la citología cérvico uterina con el desarrollo de la nomenclatura del Sistema de Bethesda. Las revisiones posteriores condujeron al sistema Bethesda 2001 para reporte de resultados citológicos cérvico uterinos, el cual se anexa en la Tabla 4, 5, 6 ²⁴.

Tabla 3

Clasificación de Bethesda 2001

Tipo de espécimen

- Indicar: Papanicolaou convencional , base líquida, otro.

Calidad del espécimen.

- Satisfactoria(describir la presencia/ausencia de células endocervicales, componentes de la zona de transformación y cualquier otro indicados de calidad, por ejemplo, sangre, inflamación, etc.).
- Insatisfactoria (especifica la razón).
 - Espécimen rechazado/no procesado (especificar la razón).
 - Espécimen procesado y examinado, peso insatisfactorio para la evaluación de alguna anormalidad epitelial por (especificar la razón).

Categorización general.

- Negativo para lesión intraepitelial y para malignidad.
- Otro: Ver interpretación y resultados.
- Anormalidad se células epiteliales: Ver interpretación y resultados (especificar si es escamoso o glandular como corresponde).

Tabla 3

Continuación Clasificación de Bethesda 2001

Interpretación/ Resultado
<ul style="list-style-type: none">• Negativo para lesión intraepitelial y/o malignidad<ul style="list-style-type: none">- Organismos:<ul style="list-style-type: none">▪ Trichomonas vaginalis.▪ Micro-organismos micóticos, morfológicamente compatibles con Cándida sp.▪ Cambio en la flora sugestiva de vaginosis bacteriana.▪ Micro-organismos morfológicamente compatibles con Actinomyces sp.▪ Cambios celulares compatibles con infección por virus del herpes simple.- Otros hallazgos no neoplásicos:<ul style="list-style-type: none">▪ Cambios celulares reactivos asociados a:<ul style="list-style-type: none">• Inflamación (incluye reparación atípica)• Radioterapia• Dispositivo intrauterino▪ Células glandulares post- histerectomía▪ Atrofia• Otros<ul style="list-style-type: none">- Células endometriales.• Anormalidades epiteliales.<ul style="list-style-type: none">- Anormalidades en epitelio plano/escamoso.<ul style="list-style-type: none">▪ Anormalidades en el epitelio plano (ASC).<ul style="list-style-type: none">• Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US).• Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H).▪ Lesión intraepitelial de bajo grado (VPH, displasia leve, NIC I).▪ Lesión intraepitelial de alto grado (displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ, NIC2, NIC3).<ul style="list-style-type: none">• Con características sospechosas de invasión.▪ Carcinoma de células escamosas.- Anormalidades en células glandulares.<ul style="list-style-type: none">▪ Células glandulares atípicas.▪ Adenocarcinoma in situ (AIS).▪ Adenocarcinoma(endocervical, endometrial, extrauterino, no especificado.).• Otras neoplasias malignas (especificar).

Un reporte de citología es un examen de tamizaje y no es diagnóstico. La colposcopia es un procedimiento ambulatorio sencillo, rápido y bien tolerado. El examen colposcópico del cuello uterino se mantiene como el estándar clínico ²⁵ para la valoración de pacientes con resultados anormales en la citología cérvico uterina ¹¹.

Los especialistas en colposcopia están entrenados para discriminar entre tejido

normal y anormal para obtener una biopsia. El examen colposcópico describe las lesiones y el diagnóstico se reporta así:

- Sin alteraciones.
- Alteraciones inflamatorias inespecíficas.
- Lesión intraepitelial de bajo grado.
- Lesión intraepitelial de alto grado.
- Lesiones sugestivas de invasión.
- Cáncer invasor.
- Otros hallazgos (condilomas, queratosis, erosión, inflamación, atrofia, deciduosis, pólipo)¹⁰.

Bajo visualización colposcópica directa, se obtiene la biopsia de lesiones sospechosas. El resultado del estudio histopatológico se reporta de la siguiente manera:

- Insuficiente o inadecuado para el diagnóstico .
- Tejido de cérvix sin alteraciones histológicas significativas .
- Cervicitis aguda o crónica .
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (VPH, NIC 1 o displasia leve).
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 o displasia moderada, NIC 3 o displasia grave y cáncer *in situ*).
- Carcinoma epidermoide micro invasor .
- Carcinoma epidermoide invasor.
- Adenocarcinoma endocervical *in situ*.
- Adenocarcinoma endocervical invasor.

- Adenocarcinoma endometrial invasor.
- Sarcoma.
- Tumor maligno no especificado.
- Otros (especificar) ¹⁰.

En el 2003, en Estados Unidos, la FDA aprobó el uso de la prueba de captura de híbridos para VPH de alto riesgo combinada con la citología para detección de cáncer cérvico uterino en mujeres de 30 años de edad y mayores. La combinación de la prueba para DNA de VPH con citología aumenta la sensibilidad de una sola prueba de Papanicolaou para neoplasia de alta malignidad de 50 a 85%, hasta cerca del 100% ¹¹.

La estadificación del cáncer cérvico uterino continúa siendo clínica utilizando la última modificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en el año 2009 ¹⁵.

La Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, modificada en el 2007, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino, establece que:

- Se utilizara como tamizaje la citología cervical , y visualización directa con ácido acético (sólo cuando no se cuente con infraestructura para realizar la citología cervical). Las pruebas biomoleculares como captura de híbridos y PCR, pueden ser utilizadas como complemento de la citología.
- El personal de salud de primer contacto (médicos, enfermeras y técnicos capacitados) ofrecerá a toda mujer entre 25 a 64 años de edad, en especial a aquellas con factores de riesgo, la prueba de detección del cáncer cérvico uterino y se le

realizará a quién la solicite independientemente de su edad.

- Las mujeres con muestra citológica inadecuada para el diagnóstico, deberán ser localizadas en un lapso no mayor a 4 semanas, para repetir la prueba.
- En mujeres con dos citologías anuales consecutivas con resultado negativo a lesión intraepitelial o cáncer, se realizará la detección cada 3 años.
- Las pacientes a quienes se les realizó citología cervical, cuyo resultado es LIEBG (infección por VPH, displasia leve o NIC 1); LIEAG (displasia moderada y grave o NIC 2 y 3) o cáncer deben enviarse a una clínica de colposcopia, para realizar estudio colposcópico.

Revisando la literatura internacional, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) hace la recomendación que el tamizaje para el cáncer cérvico uterino inicie a la edad de 21 años²⁴, y en Reino Unido el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomiendan que se inicie después de los 25 años^{14,17}. Sin embargo, la OMS en el 2014 hace la recomendación que no se inicie el tamizaje para cáncer cérvico uterino en mujeres menores de 30 años³⁰

Capítulo 3.- Metodología.

Diseño del Estudio

Clasificación del Estudio. ORIGINAL.

Tipo de Investigación. OBSERVACIONAL.

Características del Estudio. TRANSVERSAL.

Tipo de Análisis. DESCRIPTIVO.

En relación al tiempo. RETROSPECTIVO.

Se revisarán los expedientes de pacientes menores de 25 años que acudieron a la Clínica de Displasia del Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad.

Las biopsias fueron tomadas en la Clínica de Displasia y analizadas por el departamento de patología del Hospital Metropolitano “Bernardo Sepúlveda”.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO. Clínica de Displasias del Hospital Regional Materno Infantil.

UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA. Se revisarán los expedientes de las pacientes menores de 25 años referidas a la Clínica de Displasia del Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad en los últimos 5 años, periodo que abarca de Enero 2010 a Diciembre del 2014 y solo se incluirán en el análisis a las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

MÉTODO DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES. Serán seleccionadas todas las pacientes menores de 25 años atendidas en la Clínica de Displasia del Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y SUSPENSIÓN DE LOS PARTICIPANTES

INCLUSIÓN. Toda paciente que haya acudido a la Clínica de Displasia en el período comprendido, que sea menor de 25 años de edad y que se le haya realizado una biopsia cervical y se cuente con el resultado en el expediente.

EXCLUSIÓN. Pacientes mayores de 25 años y pacientes en las cuales la muestra de patología haya sido inadecuada o no reportada.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Tabla 4

Variables analizadas

Variables del estudio	
Edad de la paciente	Cuantitativa
Diagnóstico citológico	Cualitativa
Grado de lesión	Cuantitativa
Antecedentes obstétricos	Cualitativa
Correlación colposcópica con Papanicolaou	Cualitativa
Correlación colposcópica con resultado de anatomía patológica	Cualitativa
IMC	Cuantitativa
Número de compañeros sexuales	Cuantitativa
Edad al inicio de relaciones sexuales	Cuantitativa

TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- HERRAMIENTAS

- IBM SPSS v21 ° GraphPad Prism 5.02 ° MS EXCEL 2013

- ANALISIS INICIALES

- Se determinarán valores de tendencia central, desviación estándar, análisis de normalidad e histogramas de frecuencia para variables cuantitativas.
- Se determinarán proporción de frecuencia, porcentaje en relación al total de entradas además de proporción de frecuencia para escalas al estudiar variables categóricas

- ANALISIS DE POBLACIÓN

- Se evaluarán datos demográficos y antecedentes que prevalezcan en la muestra que pudieran ser de interés.

- ANALISIS DE MUESTRA

- Después de categorizar en variables paramétricas y no paramétricas, para las variables de tendencia central se compararán con Mann Whitney ajustado a normalidad de dos colas los grupos de interés a tomar como significativos valores de P menor a 0.05, en caso de no ser paramétrica se estudiara con la prueba pertinente de acuerdo a cantidad de categorías presentes en la variable.
- Para los muestreos categóricos se empleara prueba de Fisher de 2 colas para describir las diferencias entre los grupos de comparación, se tomara significativo P menor a 0.05.

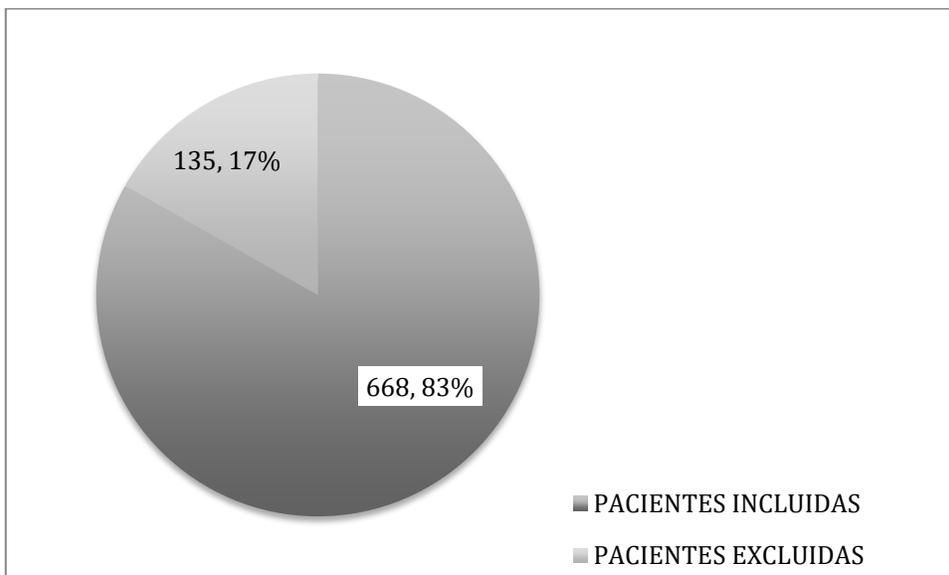
- Detectar factores de riesgo/beneficio al analizar grupos y subgrupos (Riesgo Relativo RR), así como establecer los indicadores de interés del equipo investigador.

Capítulo 4.- Resultados.

Dentro de los expedientes analizados, en total fueron 803 expedientes, de los cuales se excluyeron 135 expedientes por no contar con criterios de inclusión, lo que representa el 17% de los expedientes revisados.

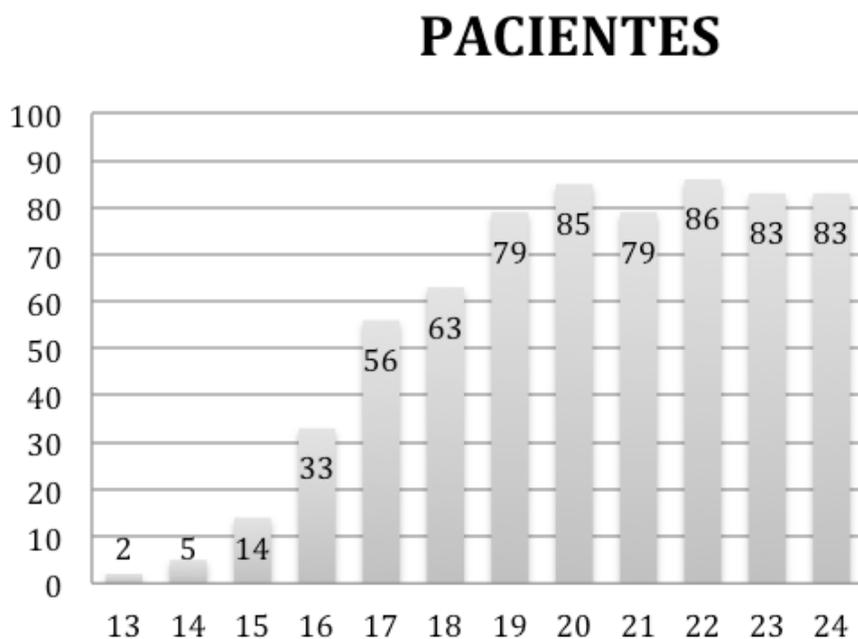
Grafico 4

Pacientes que se incluyeron/ excluyeron del estudio



Con respecto a la edad de las pacientes analizadas, la media de edad fue de 20.31 años con una desviación estándar de ± 2.57 años, y la distribución de edad de las pacientes fue de la siguiente manera:

Gráfico 5
Edad de pacientes incluidas en el estudio



Con respecto al resto de las características estadísticas de la población estudiada podemos observar que la media de índice de masa corporal fue de 25 kg/m² con una desviación estándar de ± 5 . La menarca con una media de presentación de 12.44 años, el inicio de vida sexual con una media de 15.79 años y la media de número de gestas fue de 1.3.

Tabla 5
Características estadísticas descriptivas de la población de estudio

	Media \pm SD
Edad (años)	20.31 \pm 2.57
IMC (kg/m ²)	25 \pm 5
Menarca (años)	12.44 \pm 1.51
Inicio de vida sexual activa (años)	15.79 \pm 1.91
Gestas	1.3 \pm 0.98

Gráfico 6
Índice de masa corporal en relación al grado de displasia (kg/m²).

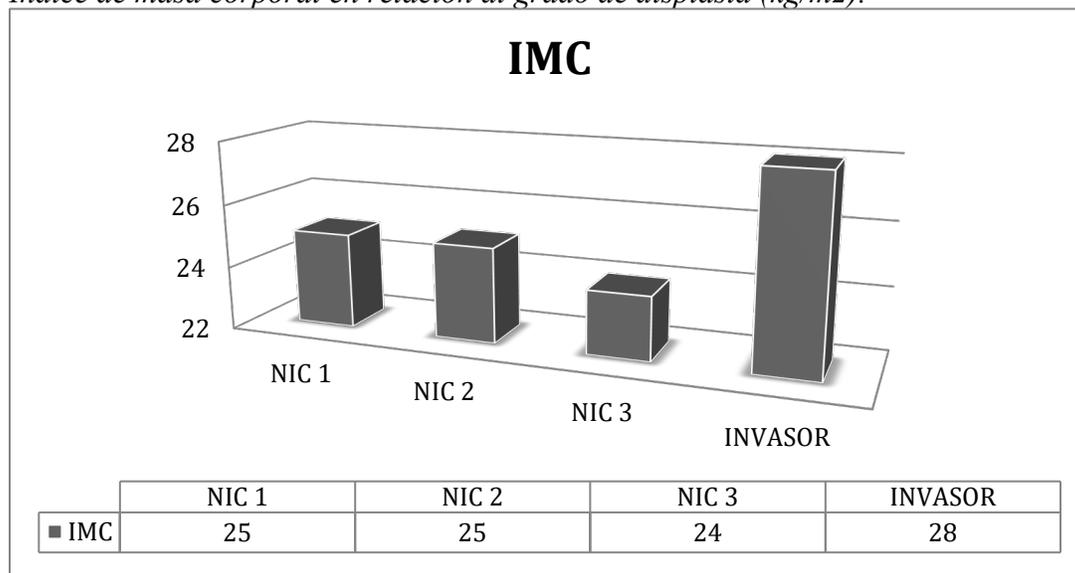
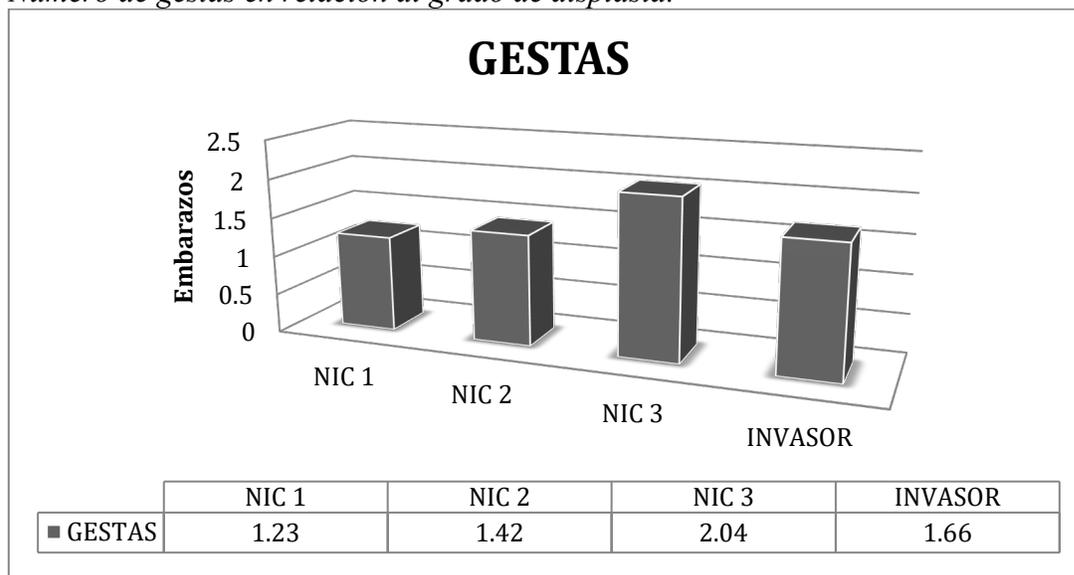


Gráfico 7
 Número de gestas en relación al grado de displasia.



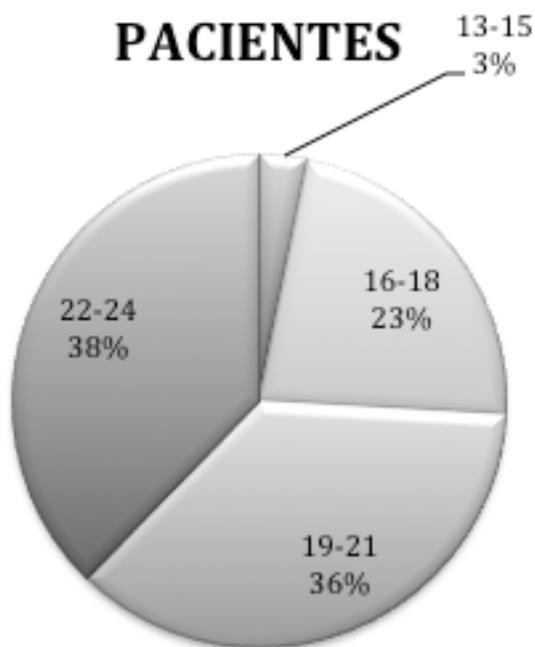
Posteriormente se agruparon a las pacientes en grupos de edad de 3 años, siendo estos de 13 a 15 años, de 16 a 18 años, de 19 a 21 años y el último de 22 a 24 años, esto con la finalidad de demostrar como se comportaban las pacientes con respecto a los grupos de edad establecidos actualmente para el tamizaje, ya que en México, el tamizaje está orientado a pacientes menores de 25 años y en Estados Unidos en menores de 21 años.

El grupo de edad analizado con mayor número de pacientes fue el de pacientes de 22 a 24 años de edad representado un 38 %, con un total de 252 pacientes.

Tabla 6
 Grupo de edad de pacientes

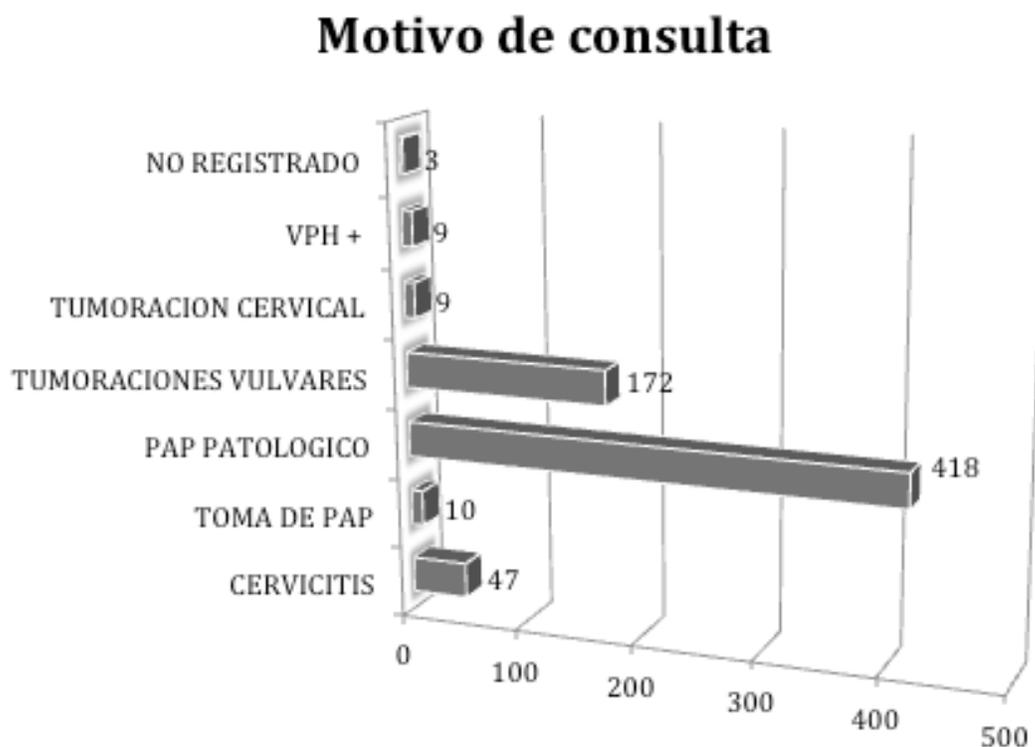
GRUPOS DE	
EDAD	PACIENTES
12-15	21
16-18	152
19-21	243
22-24	252

Gráfico 8
Distribución de pacientes por grupo de edad



El principal motivo de referencia a la clínica de colposcopia fue por presentar un resultado de Papanicolaou patológico con un 63% de las pacientes, seguido por presentar tumoraciones vulvares con un 26%, y en tercer lugar las paciente referidas por cervicitis con 7%, el resto que representa el 4 % fue referida para toma de Papanicolaou, por presentar tumoración cervical y por presentar prueba de VPH positiva.

Gráfico 9
Motivos de consulta /referencia



Los antecedentes de la muestra identificaron con tabaquismo a 161 (27.2%) de los pacientes, reportan consumo del alcohol 136 (23.1%), y consumo de drogas (2.19%) como cocaína 4 (0.06%), solventes 4 (0.06%) y marihuana 2 (0.03%).

Tabla 7
Epidemiología de antecedentes patológicos

Epidemiología de Antecedentes Patológicos									
	13 a 15		16 a 18		19 a 21		22 a 24		P value
	Cuenta	%	Cuenta	%	Cuenta	%	Cuenta	%	
Tabaquismo	3	0.40%	36	4.40%	67	8.20%	55	6.70%	0.409
Alcohol	11	1.30%	104	12.70%	148	18.00%	169	20.60%	0.3
Drogas	1	0.10%	34	4.10%	55	6.70%	46	5.60%	
Cocaína	13	1.60%	105	12.80%	159	19.40%	176	21.50%	
Cocaína									
Marihuana									0.148
Anfetamina	0	0.00%	1	0.10%	1	0.10%	2	0.20%	
Marihuana	0	0.00%	0	0.00%	1	0.10%	0	0.00%	
Marihuana									
Cocaína	0	0.00%	1	0.10%	1	0.10%	0	0.00%	
Solventes	0	0.00%	0	0.00%	1	0.10%	1	0.10%	

En relación al estado civil, el 40.9% de los registros no especificó el estado, el 26.8% vive en unión libre, el 20.6% de la población fue soltera y solo el 11.3% estuvo casada.

Tabla 8
Estado civil de la población estudiada

Estado Civil de la Población estudiada									
	13 a 15		16 a 18		19 a 21		22 a 24		P value
	Cuenta	%	Cuenta	%	Cuenta	%	Cuenta	%	
Casada	0	0.00%	8	4.00%	32	11.20%	52	18.20%	0.0001
Divorciada	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.30%	
Unión Libre	8	25.80%	43	21.70%	90	31.60%	77	26.90%	
Soltera	7	22.60%	51	25.80%	55	19.30%	55	19.20%	
No Especificado	16	51.60%	95	48.00%	107	37.50%	101	35.30%	

Al preguntar por la ocupación el 49.3% refirió dedicarse al hogar, y solo el 11.4% se encontraba empleada en alguna forma, el 0.5% de las pacientes se dedica a ser sexoservidora.

Los métodos de planificación familiar variaron de acuerdo a la edad de las pacientes ($p=0.002$), teniendo en el grupo de edad de 13 a 15 años ningún método de planificación (80.60%, $p=0.0086$, RR 1.4304 IC 1.7182 - 1.1908) como la incidencia más prevalente, este patrón se modificaría para el grupo de 22 a 24 años con la mitad (54.9%, $p=0.3322$, RR 0.9356 IC 1.0631 - 0.8234) de la muestra sin método de planificación, el más común en este grupo de edad fue el DIU (25.50%, $p=0.4369$, RR 1.1097 IC 1.4299 - 0.8612) y en relación a los demás el método quirúrgico (4.50%, $p< 0.0001$, RR 11.6591 IC 51.3041 - 2.6496) fue el de mayor prevalencia.

Tabla 9
Métodos de planificación familiar

	Método de planificación Familiar								P value
	13 a 15		16 a 18		19 a 21		22 a 24		
	Cuenta	%	Cuenta	%	Cuenta	%	Cuenta	%	
Implante	0	0.00%	7	3.50%	12	4.20%	7	2.40%	0.704
Quirúrgico	0	0.00%	0	0.00%	2	0.70%	13	4.50%	
Ninguno	25	80.60%	122	61.60%	154	54.00%	157	54.90%	
DIU	2	6.50%	49	24.70%	67	23.50%	73	25.50%	
Hormonal(ACOS, Iny, Parche)	1	3.20%	6	3.00%	18	6.30%	16	5.60%	
Barrera	3	9.70%	13	6.60%	32	11.20%	20	7.00%	

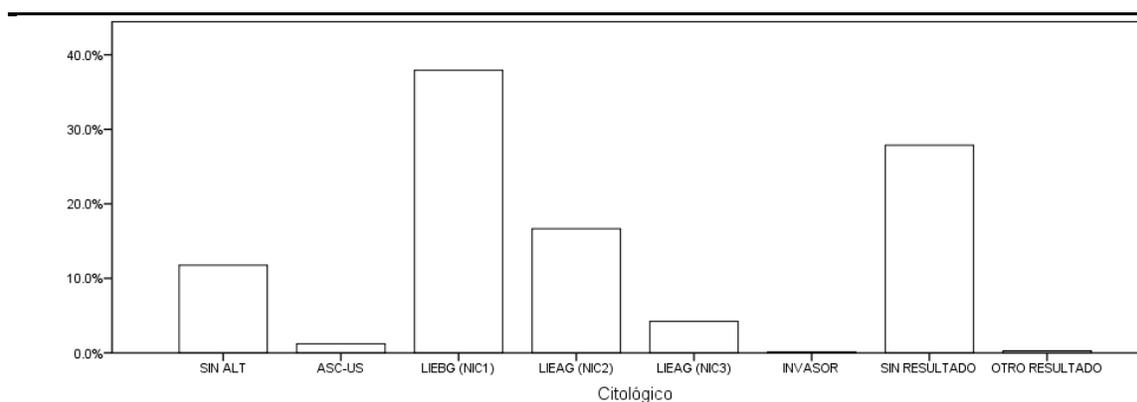
En cuanto a los diagnósticos citológicos del Papanicolaou el más común fue NIC I (37.91%, $p< 0.0001$, RR 3.2247 IC 0.25 - 0.3846), seguido de NIC II (16.64%, $p=0.0079$, RR 1.4157 IC 0.549 - 0.9087) con una importante proporción de pacientes sin resultado

(27.87%, $p=$, RR 2.3708 IC 0.3364 - 0.5289) y finalmente NIC III (4.23%, $p< 0.0001$, RR 0.3596 IC 1.8808 - 4.113) con una incidencia de presentación baja, al igual que el cáncer invasor (0.44%, $p= 0.3517$, RR 3.3105 IC 0.0315-2.8975).

Teniendo estas relaciones, se estudió como cambió en comparación con el estudio histopatológico, se encontró que la NIC I (70.35%, $p< 0.0001$, RR 1.884 IC 0.479 - 0.5882) fue la lesión más común en toda la población, seguida de NIC II (20.80%, $p=0.7262$) en prevalencia y las lesiones NIC III (3.89%, $p=0.2042$) y cáncer epidermoide invasor (0.44%, $p= 0.0233$), se reporto un caso de adenocarcinoma de células claras (0.14%) en una paciente de 21 años. Y una incidencia de lesiones intaepiteliales de alto grado de 24.69 % . Estos cambios son debidos a que se estableció el diagnóstico surgido de 300 pacientes inicialmente catalogadas como sin resultado o sin alteraciones.

Gráfico 10

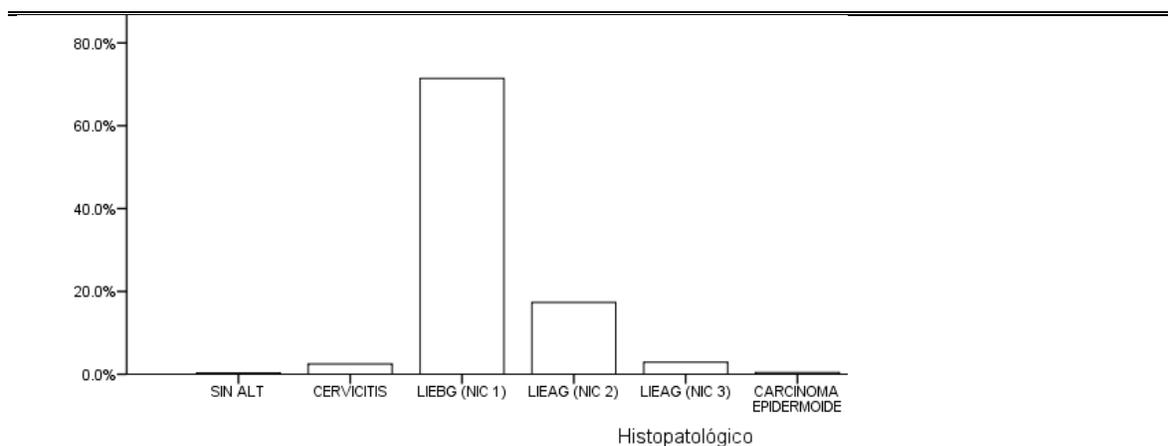
Proporciones de distribución de diagnósticos citológicos en la población



Proporciones de distribución de Diagnósticos Citológicos en la población

Gráfico 11

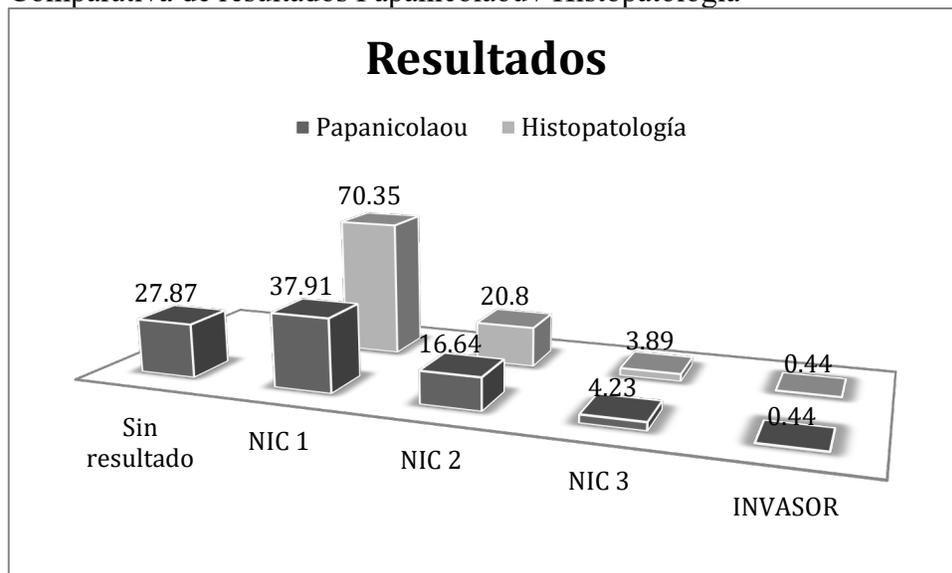
Proporciones de distribución de diagnósticos histopatológicos en la población.



Proporciones de distribución de Diagnósticos Histopatológicos en la población

Gráfico 12

Comparativa de resultados Papanicolaou / Histopatología



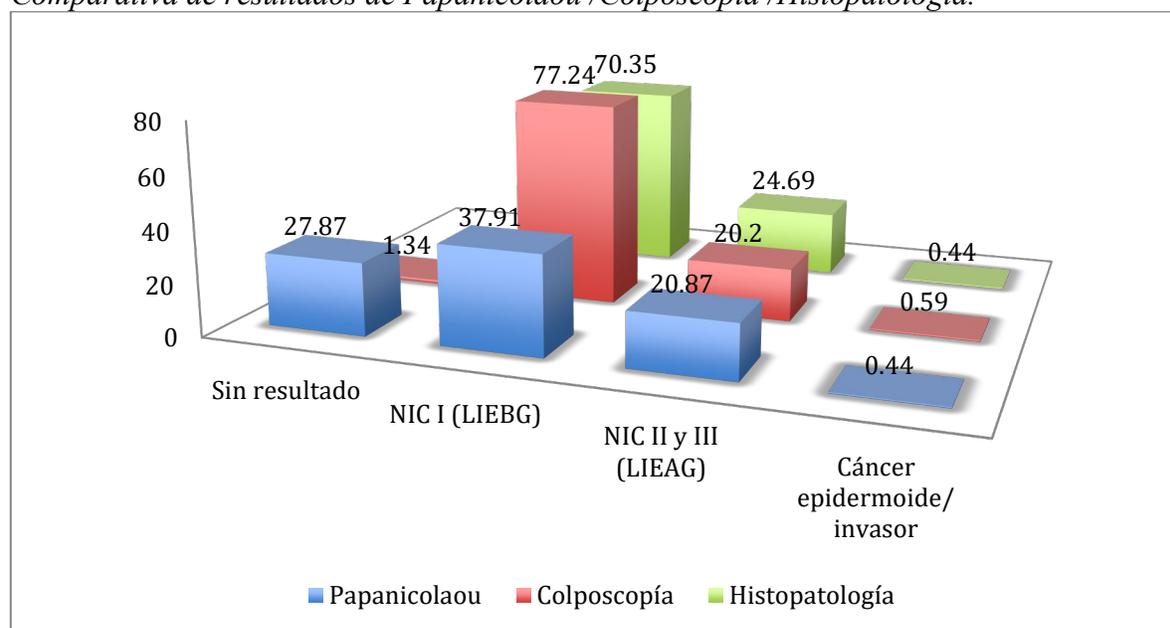
La incidencia de cambio de diagnóstico a la histopatología (30.99%, $p < 0.0001$, RR 106.3017 IC 26.5541 - 425.548) de una citología previamente reportada como normal fue de 1 reporte anormal de histopatología por cada 3 citologías sin alteraciones. Se procedió a analizar donde se ubicaban estas citologías sin diagnóstico, se observó que la

mayoría se agrupaba en NIC I (79.25%, $p=0.2662$, RR 1.1162 IC 0.9641 - 1.2923), con una reducida proporción en NIC II (5.66%, $p=0.0213$, RR 0.3106 IC 0.1022 - 0.9439) y Cervicitis (5.66%, $p=0.1379$, RR 2.5512 IC 0.7569 - 8.5988) una vez procesadas las muestras para diagnóstico Histopatológico.

Con respecto a los resultado de las pacientes valoradas por colposcopia, se reporto una incidencia de 77.24% para NIC I, 20.2 % para NIC II y III de un 20.2 % y de invasor de 1.05%.

Gráfico 13

Comparativa de resultados de Papanicolaou /Colposcopia /Histopatología.

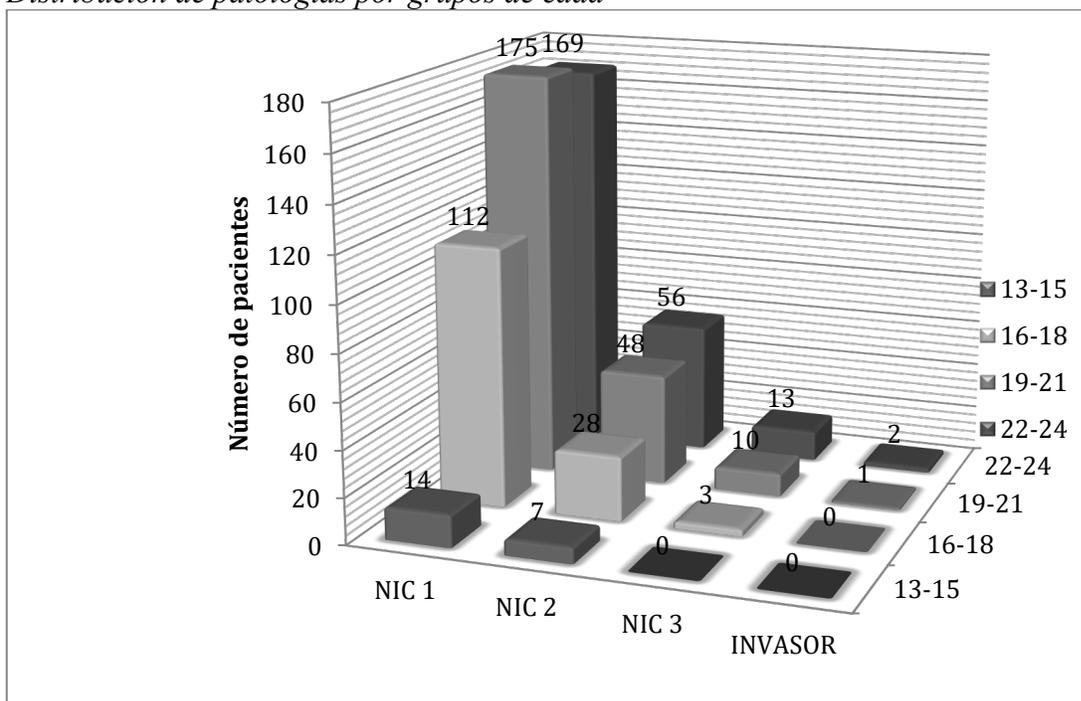


A continuación se dividieron a las pacientes por grupo de edad para observar el patrón de diagnóstico histopatológico en la muestra.

Tabla 10
Distribución de patologías por grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	NIC 1	NIC 2	NIC 3	INVASOR
13-15	14	7	0	0
16-18	112	28	3	0
19-21	175	48	10	1
22-24	169	56	13	2

Gráfico 14
Distribución de patologías por grupos de edad



Para el grupo de edad de 13 a 15 años se reportó NIC I (64%, $p=0.457$, RR 0.7191 IC 0.2953 - 1.7513, para NIC II (33.33%, $p=0.0003$, RR 1.7986 IC 0.7404 - 4.3694) como hallazgo histopatológico con distribución significativa.

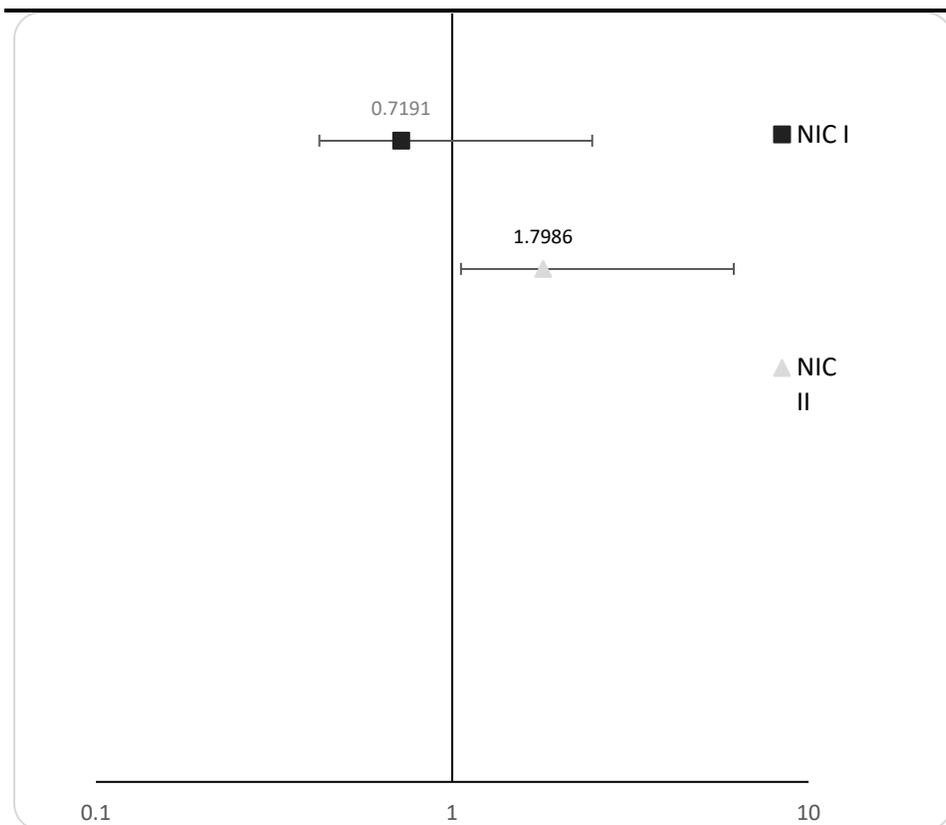
En el rango de edad de 16 a 18 el diagnóstico más común es NIC I (73.94%, $p=0.162$, RR 1.2991 IC 0.9092 - 1.8561), seguido de NIC II (17.58%, $p=0.9058$, RR 0.8758 IC 0.6063 - 1.2652) y una reducida incidencia de observación de NIC III (1.21%, $p=0.2318$, RR 0.5052 IC 0.1726 - 1.4791).

Para el grupo de edades de 19 a 21 años se observa NIC I (73.03 %, $p=0.8527$, RR 1.0316 IC 0.8177 - 1.3015), NIC II (15.77%, $p=0.5516$, RR 0.9184 IC 0.7115 - 1.1854) y NIC III (3.32%, $p=0.8392$, RR 1.0432 IC 0.6346 - 1.715) en cuanto a incidencia de hallazgo histopatológico. Aparece el Carcinoma Epidermoide (0.41%, $p=0.9999$, RR 0.6047 IC 5.782-0.0632) y el adenocarcinoma de células claras (0.41%, $p=0.3544$)

En el grupo de edades de 22 a 24 años las pacientes tuvieron una incidencia de cervicitis (3.21%, $p=0.4456$, RR 1.5386 IC 3.9369 - 0.6013) ligeramente mayor en comparación con el resto de los grupos, las incidencias de diagnóstico de NIC I (69.88%, $p=0.2284$, RR 0.8681 IC 0.6994 - 1.0775), NIC II (18.07%, $p=0.4297$, RR 1.1008 IC 0.872 - 1.3896) y NIC III (3.21%, $p=0.2144$, RR 1.3562 IC 0.9108 - 2.0194) se mantienen en las mismas tasas de presentación, y carcinoma epidermoide (0.8%, $p=0.5578$, RR 3.4618 IC 37.9858 - 0.3155).

Gráfico 15

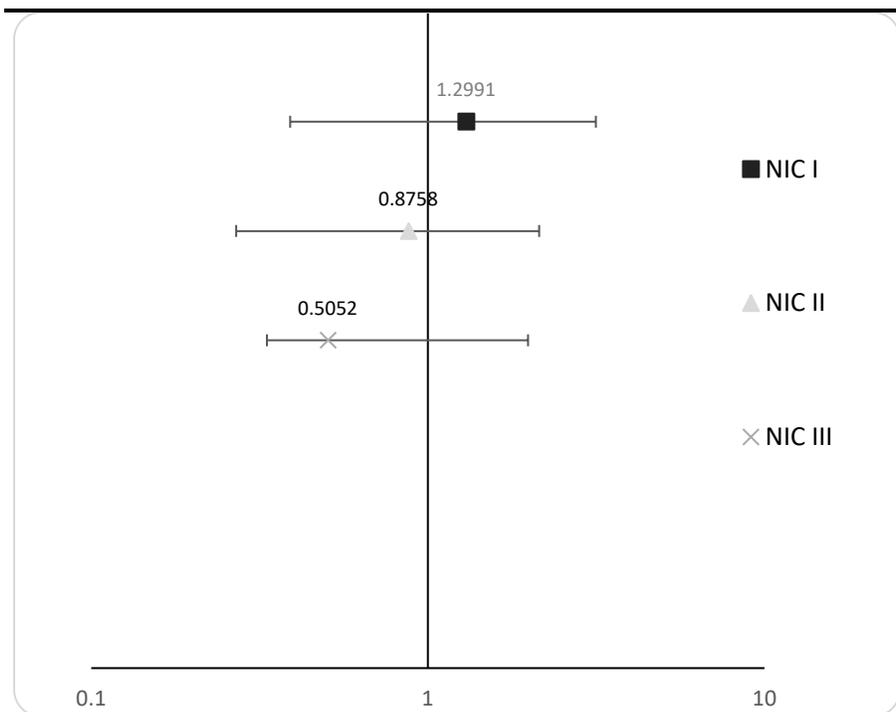
Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos en el grupo de edad de 13 a 15 años.



Riesgo Relativo Para encontrar los siguientes diagnósticos en el Grupo de Edad de 13 a 15 años

Gráfico 16

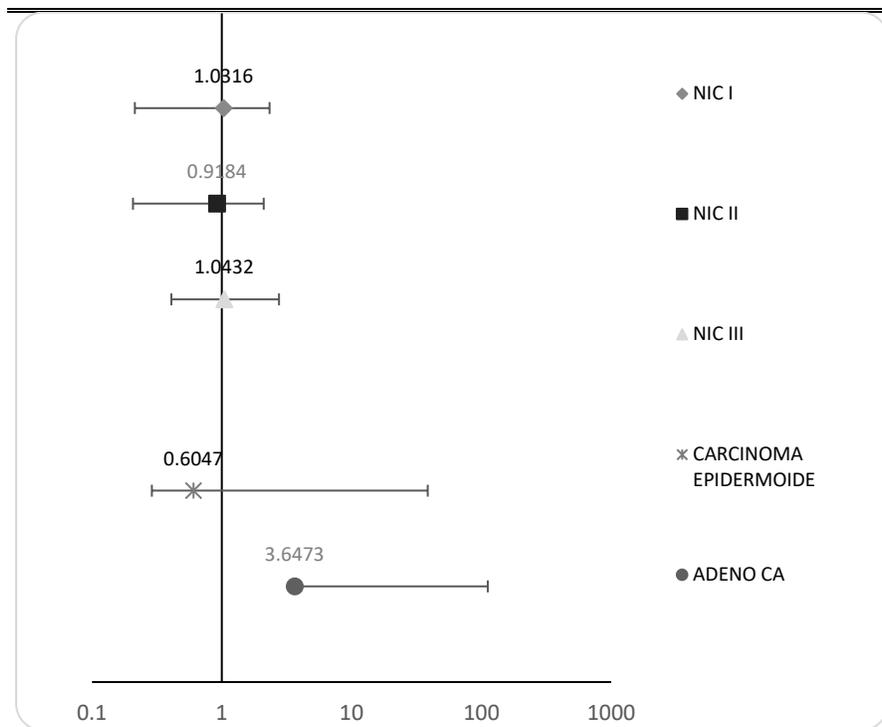
Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos en el grupo de edad de 16 a 18 años



Riesgo Relativo Para encontrar los siguientes diagnósticos en el Grupo de Edad de 16 a 18 años

Gráfico 17

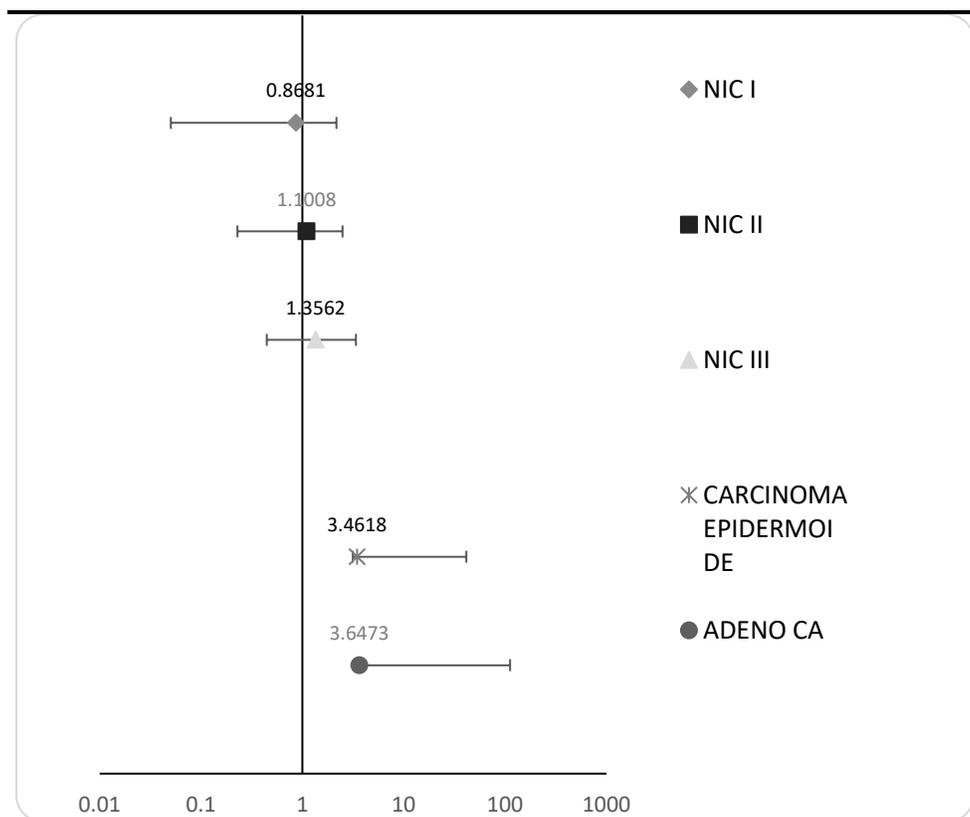
Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos en el grupo de edad de 19 a 21 años.



Riesgo Relativo Para encontrar los siguientes diagnósticos en el Grupo de Edad de 19 a 21 años

Gráfico 18

Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos en el grupo de edad de 22 a 24 años



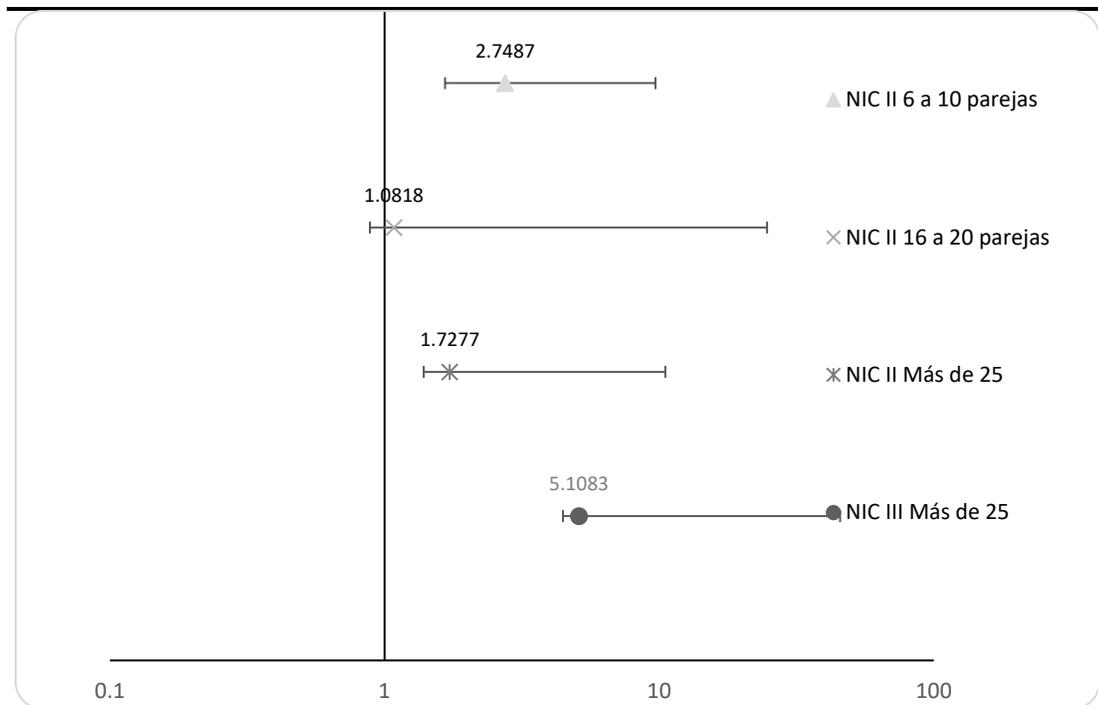
Riesgo Relativo Para encontrar los siguientes diagnósticos en el Grupo de Edad de 22 a 24 años

Teniendo en cuenta las lesiones intraepiteliales y el cáncer epidermoide invasor, se buscó una relación entre la cantidad de parejas en los antecedentes de las pacientes y se buscaron patrones que modifiquen la incidencia de la presentación de estos diagnósticos, encontrándose para NIC I ningún patrón entre el número de parejas sexuales, para NIC II se encontró que el antecedente de 6 a 10 parejas (5.88%, $p=0.058$, RR 2.7487 IC 1.0884 - 6.9418) elevaba la incidencia, también el antecedente de 16 a 20 parejas (0.84%, $p=0.4652$, RR 2.1597 IC 0.1975 - 23.6219) y más de 25 parejas (1.68%, $p=0.6213$, RR 1.7277 IC

0.3393 - 8.7976) elevaban la incidencia en la muestra de NIC II. En el caso de NIC III sólo se encontró que más de 25 parejas (5%, $p=0.2021$, RR 5.1083 IC 0.6448 - 40.4689) aumentaban la incidencia de presentación de este diagnóstico histopatológico en la población estudiada. Posteriormente se evaluó la media de las edades al diagnóstico histopatológico y al inicio de la vida sexual encontrándose solo una diferencia de 4 ± 1 años entre los diagnósticos de NIC I, NIC II, y Una diferencia de 5 años ± 1 para NIC III y carcinoma epidermoide.

Gráfico 19

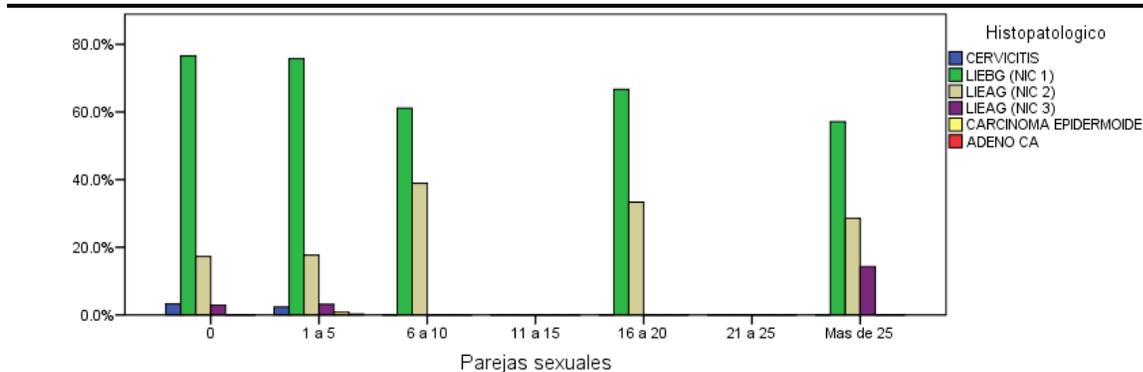
Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos de acuerdo al antecedente de cantidad de parejas sexuales.



Riesgo Relativo Para encontrar los siguientes diagnósticos de acuerdo al antecedente de la cantidad de parejas

Gráfico 10

Proporción de cantidad de parejas sexuales y la distribución de diagnósticos por histopatología



Proporción de Cantidad de Parejas sexuales y la Distribución de Diagnósticos por Histopatología

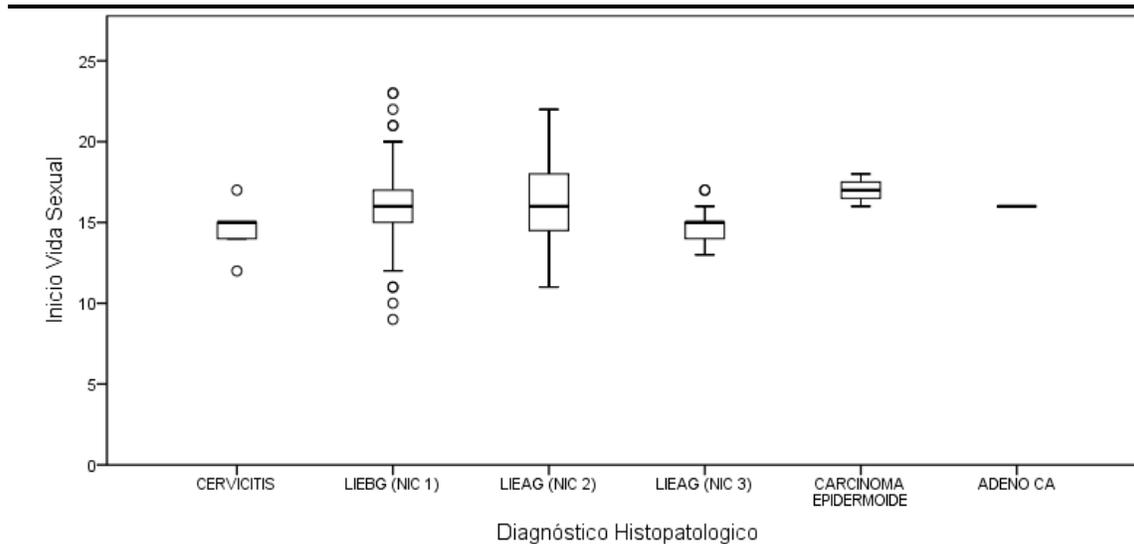
Tabla 11

Edades de inicio de vida sexual y edad de diagnóstico

Edades de Inicio de vida sexual y edad de Diagnóstico				
	Inicio de vida sexual (años)		Edad de detección	
	Media	DE	Media	DE
CERVICITIS	15	1	20	3
LIEBG (NIC 1)	16	2	20	3
LIEAG (NIC 2)	16	2	20	4
LIEAG (NIC 3)	15	1	20	3
CARCINOMA EPIDERMOIDE	17	1	22	4
P value	0.025		0.962	

Gráfico 21

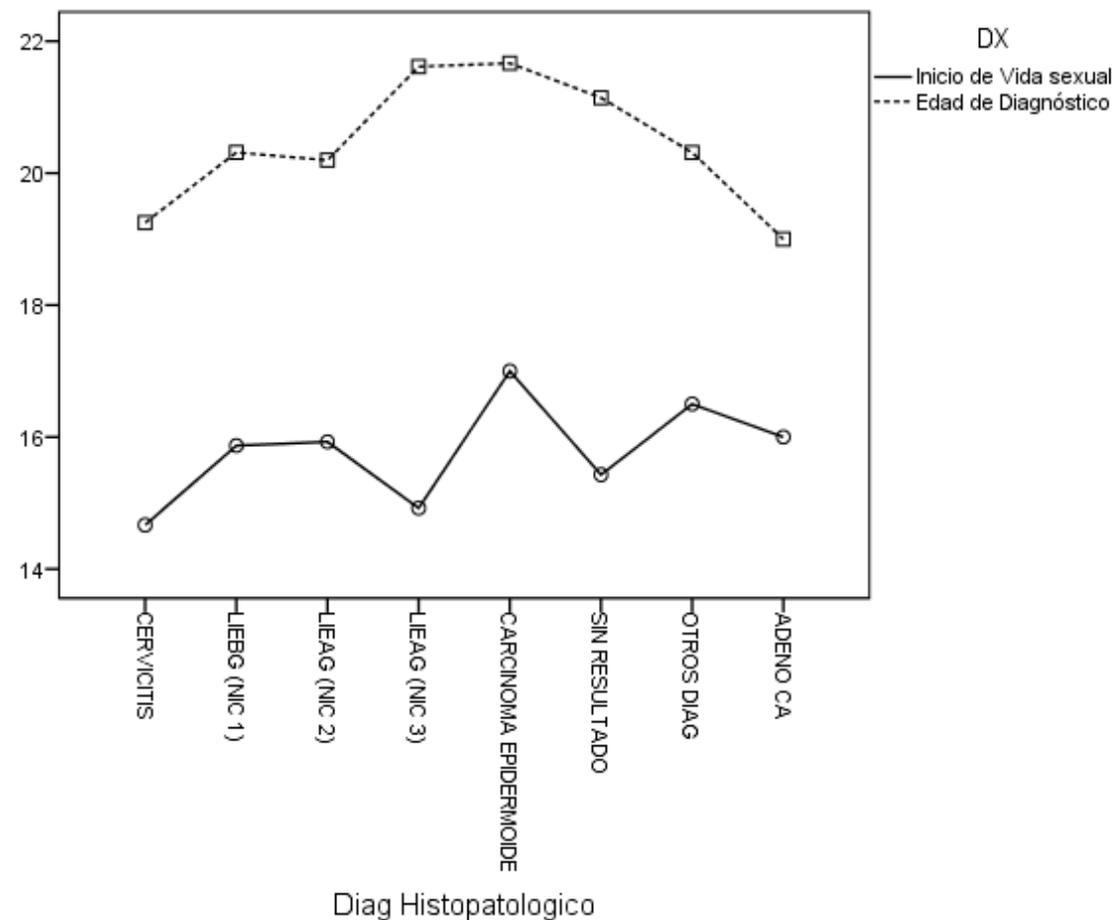
Tendencias centrales de edad de inicio de vida sexual activa y los diagnósticos histopatológicos en la muestra



Tendencias centrales de Edad de Inicio de Vida Sexual Activa y los Diagnósticos Histopatológicos en la Muestra

Gráfico 22

Relación entre las edades de inicio de vida sexual activa y edad al momento del diagnóstico histopatológico de la lesión



Relación entre las edades de inicio de vida sexual activa y edad al momento del diagnóstico Histopatológico de la lesión

Capítulo 5.- Análisis y discusión de resultados.

En México y a nivel mundial, el cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte por neoplasia malignas , precedido del cáncer de mama, esto genera que sea considerado un problema de salud pública ¹. En México, el grupo de edad que se ve más afectado es el de 15 a 39 años de edad con una incidencia reportada por la GLOBOCAN 2012 de 16.7 por cada 100,000 ¹. Es el grupo de edad donde podemos observar que quizá la incidencia es la menor reportada, pero por grupo de pacientes, es el que tiene mayor número de casos reportados, esto puede ser por que es una población mayor a la de los demás grupos de edad. Sin embargo en México y a nivel mundial no contamos con estadísticas para pacientes menores de 25 años de edad específicamente, por lo que se decide realizar este estudio.

Tabla 12
Incidencia y mortalidad de cáncer cérvico uterino en México

	Incidencia *	Casos reportados	Tasa de mortalidad *
15-39	16.7	4039	2
40-44	46.7	1873	10
45-49	51.1	1730	14.3
50-54	53.2	1532	18.4
55-59	54.2	1302	22.5
60-64	55.5	976	27.2
65-69	57.5	758	34
70-74	59.9	614	42
>75	62.9	1136	53
* Por cada 100,000			

Para este estudio se revisaron los expedientes de las pacientes menores de 25 años de edad que acudieron referidas a la Clínica de Colposcopia, éstas fueron 803, y se excluyó al 17 % por no contar con criterios de inclusión.

Dentro de las características epidemiológicas de las pacientes estudiadas encontramos una media de edad de 20.3 años de edad \pm 2.57 años, una media para IMC de 25 ± 5 kg/m², una media para menarca de 12.44 ± 1.51 años y una media de gestas de 1.3 ± 0.98 . Dentro de los antecedentes se identificó que el 27 % de las pacientes refirió tabaquismo positivo, 23.1% positivo para consumo de alcohol y 2.19% para consumo de drogas ($p = < 0.5$). Para el estado civil 40.9% no especificó estado civil, 26.8% refirió unión libre, 20.6% soltera y solo el 11.3% casada ($p = < 0.5$).

Respecto a los métodos de planificación familiar encontramos que las pacientes de menor edad (13-15) predominó que no utilizaran ningún método de planificación familiar en un 80%.

Analizando los resultados del Papanicolaou se reportó una prevalencia de NIC I de 37.9%, NIC II 16.64%, NIC III de 4.23% y cáncer epidermoide invasor de 0.44%.

Valorando nuestro objetivo principal de la tesis que es la incidencia de displasias y cáncer en nuestra población estudiada, mediante el estudio histopatológico, se encontró NIC I en un 70.35%, NIC II en un 20.80%, NIC III en un 3.89% y cáncer epidermoide invasor en el 0.44% y adenocarcinoma de células claras en 0.14%; y una prevalencia de 24.69 % para lesiones intraepiteliales de alto grado. La incidencia de cambio de diagnóstico ER-IDA/2029 “Incidencia de displasias cervicales y cáncer cérvico uterino en pacientes menores de 25 años atendidas en la Clínica de Displasia del Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad en Guadalupe, Nuevo León” 50

de una citología previamente reportada como normal aun reporte de histopatología anormal fue de 1 por cada 3 citologías sin alteraciones.

Posteriormente se procedió a analizar el porcentaje de pacientes que no tenían resultado de citología y se observó que la gran mayoría se agrupaba bajo NIC I (79.25%) y una reducida proporción en NIC II (5.66%) una vez procesadas las muestras para diagnóstico histopatológico, esto explica el por qué se reporta en la citología una cantidad inferior de reporte de NIC I en comparación con la Histopatología.

Comparando la utilidad de colposcopia para detectar alteraciones patológicas, podemos observar que la diferencia con los resultados de histopatología son mínimos; detectando por histopatología 70.35 % LIEBG , 24.69% LIEAG y 0.44% para cáncer epidermoide invasor, y con la colposcopia fue 71.4% para LIEBG, 20.27% para LIEAG y 0.59% para cáncer epidermoide invasor.

Al analizar a las pacientes por grupo de edad, en los 4 grupos en los que se dividieron (13-15 años, 16-18 años, 19 a 21 años y 22 a 24 años) observamos que en los grupos predomina la lesión por NIC 1 reportando incidencias similares en todos los grupos, pero en el grupo de 16 a 18 años aparece el NIC 3 con una incidencia de (1.21%), 19 a 21 años (3.32%) y 22 a 24 años (3.21%) para cáncer epidermoide invasor solo se reporta en los 2 últimos; grupos 19 a 21 años (0.61%) y 22 a 24 años (0.8%), el cual no se reportó en pacientes de menor edad. Sin embargo el RR para padecer NIC III podemos ver que se eleva de 1.0432 en el grupo de 19 a 21 años a un 1.3562 en las pacientes de 22 a 24 años , y el RR para cáncer epidermoide de 0.6047 a 3.4617

Con respecto a la cantidad de parejas sexuales se encontró que las pacientes con más 6 a 10 parejas eleva el riesgo de padecer NIC 2, el tener mas de 25 parejas sexuales aumenta el riesgo de NIC 3.

Posteriormente se analizó la media de las edades al diagnóstico histopatológico y al inicio de vida sexual, encontrando una diferencia de 4 ± 1 años entre los diagnósticos de NIC 1 y 2 y una diferencia de 5 años ± 1 para NIC III y carcinoma epidermoide invasor. Con lo que podemos concluir que las pacientes con más de 5 años de inicio de vida sexual activo, aunado a múltiples parejas sexuales, eleva el riesgo considerablemente de desarrollar NIC 3 y cáncer epidermoide invasor.

Capítulo 6.- Conclusión

Con respecto a la incidencia documentada con este estudio para lesiones intraepiteliales de alto grado fue de 24.69% y la de cáncer invasor de 0.44% si la comparamos con la reportada globalmente podemos ver que se sitúa muy por encima de la incidencia global, y por encima de la estimada para países en vías de desarrollo, como podemos observar en la tabla 13. Esto es relevante ya que la incidencia es mucho mayor a la esperada, y esto es de gran interés, ya que está descrito que si éstas pacientes no reciben tratamiento más de 12% puede progresar a un cáncer invasivo ³⁶; en otro artículo publicado en el 2013 reportan el riesgo a 5 años de progresión a cáncer invasor y concluyen que las mujeres de 21 a 24 años tienen riesgo comparable con grupos de otros grupos de edad, 25 a 29 años y 30 a 64 años (16% vs 24% vs 18%)³⁷.

Tabla 13
Incidencia internacional de displasias cervicales

	EU ³³	Adolescentes Noruega ³⁴	China ³⁵	Reino unido ³⁵
NIC I	4 por 1,000	2.5%		
NIC II/III	5 por 1,000	0.7%	4.3%	1.4 %

Tabla 14
Incidencia mundial de cáncer cérvico uterino

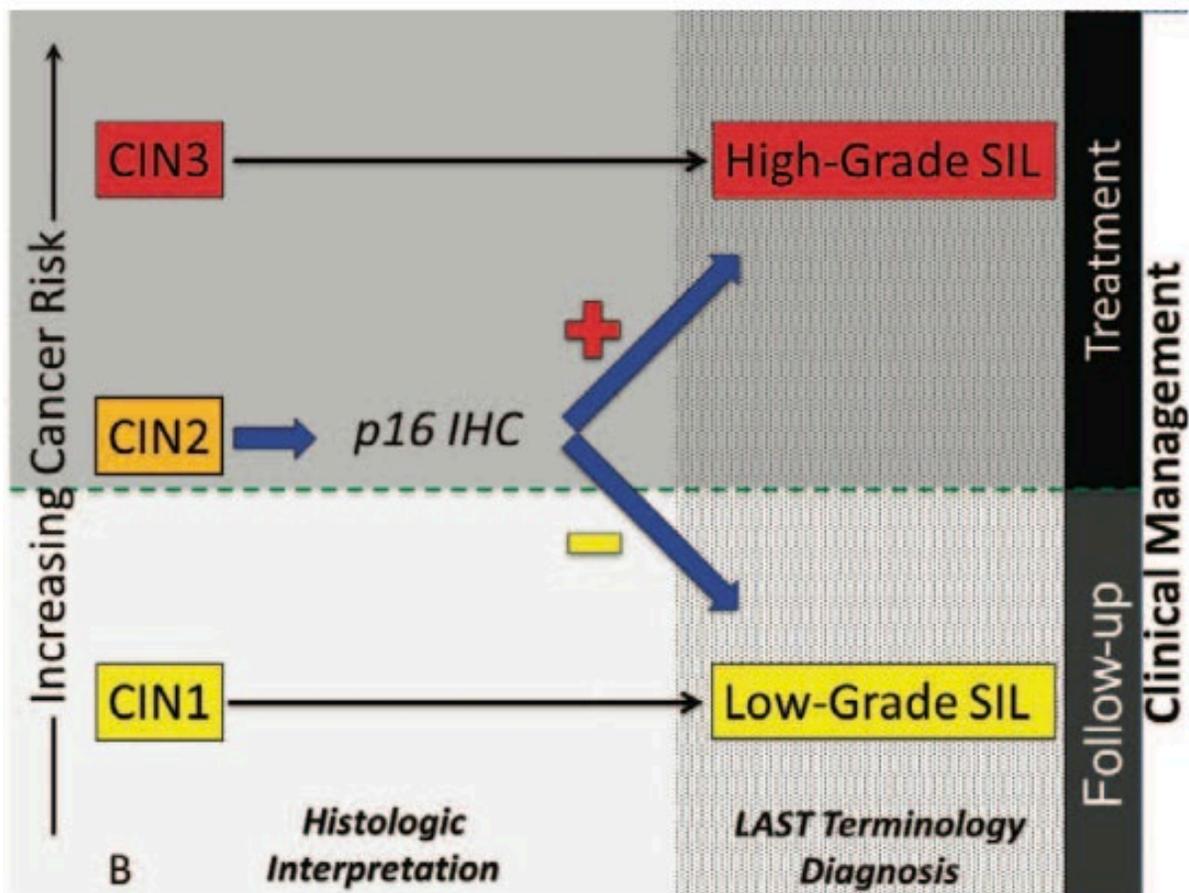
	Mexico	EU	Africa	Europa	Sudamérica
15-39	16.7	6.7	10.6	10.8	13.9
40-44	46.7	14.8	52.6	24.3	37.9
45-49	51.1	14.3	77.2	25.5	41.5
50-54	53.2	13.2	90.7	25.7	43.6
55-59	54.2	12.7	105.8	24.9	46.7
60-64	55.5	12.2	116.4	22.2	51.2
65-69	57.5	11.6	122.3	19.8	56.7
70-74	59.9	10.9	122.5	18.9	63.1
>75	62.9	8.5	120	15.4	68.9

Por cada 100,000 mujeres.

La nueva clasificación para lesiones intraepiteliales del tracto ano genital inferior, acordadas en el 2012, recomendadas por la CAP-ASCCP (College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) solamente distingue 2 grandes grupos, las lesiones intraepiteliales de bajo grado y las de alto grado, englobando a las lesiones previamente clasificadas como NIC I dentro de las de bajo grado y a las NIC III, como alto grado, quedando NIC II como lesión intraepitelial de alto grado ya que los resultados son poco reproducibles, y para lograr la distinción del NIC II como de bajo grado recomiendan que se realice la detección de p16 por inmunohistoquímica para catalogar estas lesiones, si el resultado es positivo, como de alto grado; y si es negativo, clasificarlas como de bajo grado, y de esta manera no sobre tratar a pacientes ³².

Grafico 23

Clasificación actual de las lesiones intraepiteliales.



Al observar los resultado del análisis estadístico podemos observar el comportamiento de los distintos grupos de edad en relación a las diferentes variables estudiadas y podemos concluir que pacientes con más de 6 parejas sexuales, pacientes

mayores de 21 años, pacientes con mas de 5 años de vida sexual activa, vamos a encontrar cáncer cérvico uterino epitelial 1 en 813 mujeres (1:813).

Tabla 15

Factores de riesgo para desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer epitelial de cérvix

Factores de riesgo
Mayores de 21 años
Más de 5 años de vida sexual activa
Más de 6 compañeros sexuales

Teniendo estos resultados podemos sentar un antecedente, y podremos concluir que el tamizaje de cáncer cérvico uterino debe de orientarse a realizarse en paciente mayores de 21 años o en menores si presentan factores de riesgo y no esperarnos hasta los 25 años; extrapolar este estudio a una población mayor, realizando tamizaje aleatorio en pacientes y así poder obtener una incidencia de la población en general y valorar , con estos resultados si el comportamiento es el mismo que el que hemos reportado, en distintos estados del país y si habría una utilidad de realizar tamizaje a pacientes con las características descritas y así poder modificar las guías de manejo en México.

Índice tablas y gráficos

Gráfico 1	<i>Distribución por grupo de edad, pacientes con cáncer cérvico uterino en México</i>	Página 9
Gráfico 2	<i>Distribución mundial de cáncer cérvico uterino por grupos de edad.</i>	Página 10
Gráfico 3	<i>Patología cervical a nivel celular</i>	Página 17
Gráfico 4	<i>Pacientes que se incluyeron/ excluyeron del estudio</i>	Página 28
Gráfico 5	<i>Edad de pacientes incluidas en el estudio</i>	Página 29
Gráfico 6	<i>Índice de masa corporal en relación al grado de displasia (kg/m²).</i>	Página 30
Gráfico 7	<i>Numero de gestas en relación al grado de displasia.</i>	Página 31
Gráfico 8	<i>Distribución de pacientes por grupo de edad</i>	Página 32
Gráfico 9	<i>Motivos de consulta /referencia</i>	Página 33
Gráfico 10	<i>Proporciones de distribución de diagnósticos citológicos en la población</i>	Página 36
Gráfico 11	<i>Proporciones de distribución de diagnósticos histopatológicos en la población.</i>	Página 37
Gráfico 12	<i>Comparativa de resultados Papanicolaou / Histopatología</i>	Página 37
Gráfico 13	<i>Comparativa de resultados de Papanicolaou /Colposcopia /Histopatología.</i>	Página 38
Gráfico 14	<i>Distribución de patologías por grupos de edad</i>	Página 39
Gráfico 15	<i>Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos en el grupo de edad de 13 a 15 años.</i>	Página 41
Gráfico 16	<i>Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos en el grupo de edad de 16 a 18 años</i>	Página 42
Gráfico 17	<i>Riesgo relativo para encontrar los siguientes</i>	Página 43

diagnósticos en el grupo de edad de 19 a 21 años.

Gráfico 18	<i>Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos en el grupo de edad de 22 a 24 años</i>	Página 44
Gráfico 19	<i>Riesgo relativo para encontrar los siguientes diagnósticos de acuerdo al antecedente de cantidad de parejas sexuales.</i>	Página 45
Gráfico 20	<i>Proporción de cantidad de parejas sexuales y la distribución de diagnósticos por histopatología</i>	Página 46
Gráfico 21	<i>Tendencias centrales de edad de inicio de vida sexual activa y los diagnósticos histopatológicos en la muestra</i>	Página 47
Gráfico 22	<i>Relación entre las edades de inicio de vida sexual activa y edad al momento del diagnóstico histopatológico de la lesión</i>	Página 48
Gráfico 23	<i>Clasificación actual de las lesiones intraepiteliales</i>	Página 55
Tabla 1	<i>Casos reportados de cáncer cérvico uterino</i>	Página 8
Tabla 2	<i>Incidencia de cáncer de cérvix a nivel mundial</i>	Página 10
Tabla 3	<i>Clasificación de Bethesda 2001</i>	Página 19 y 20
Tabla 4	<i>VARIABLES ANALIZADAS</i>	Página 25
Tabla 5	<i>Características estadísticas descriptivas de la población de estudio</i>	Página 30
Tabla 6	<i>Grupo de edad de pacientes</i>	Página 31
Tabla 7	<i>Epidemiología de antecedentes patológicos</i>	Página 34
Tabla 8	<i>Estado civil de la población estudiada</i>	Página 34
Tabla 9	<i>Métodos de planificación familiar</i>	Página 35
Tabla 10	<i>Distribución de patologías por grupos de edad</i>	Página 39
Tabla 11	<i>Edades de inicio de vida sexual y edad de diagnóstico</i>	Página 46

Tabla 12	<i>Incidencia y mortalidad de cáncer cérvico uterino en México</i>	Página 49
Tabla 13	<i>Incidencia internacional de displasias cervicales</i>	Página 53
Tabla 13	<i>Incidencia mundial de cáncer cérvico uterino</i>	Página 53
Tabla 14	<i>Factores de riesgo para desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer epitelial de cérvix</i>	Página 56

Referencias

- 1.- (2012) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Recuperado el 15 de Abril 2015.
<http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.
- 2.- Aguilar-Pérez J.A., Leyva-López A.G., Angulo-Nájera D., Salinas A., Lazcano-Ponce E.C. (2003) Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Revista de Saúde Pública*. 37 (1), 100-6.
- 3.- Almonte M., Murillo R., Sánchez G.I., Jerónimo J., Salmerón J., Ferreccio C., Lazcano-Ponce E., Herrero R. (2010) Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer del cuello uterino en América Latina. *Salud pública de México*, 52 (6), 544-559.
- 4.- Arrossi S., Sankaranarayanan R., Parkin D.M. (2003) *Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America*. *Salud Pública de México*. 45 (3), 306-314.
- 5.- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. (2010) *Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Cérvicouterino*. México. Secretaría de Salud.
- 6.- DeCew A.E., Hadler J.L., Moriarty A., Niccolai L. (2013) The Prevalence of HPV Associated Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women under Age 21: Who Will Be Missed under the New Cervical Cancer Screening Guidelines?. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 26. (2013), 346-349 .

- 7.-Frazer I.H., Leggatt G.R., Mattarollo S.R. (2011) Prevention and Treatment of Papillomavirus-Related Cancers Through Immunization. *The Annual Review of Immunology*, 29 (2011), 111-138.
- 8.- Gutiérrez-Aguado A. (2013) Intervenciones del programa presupuestal por resultados en salud materno-neonatal . *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 30 (3) 524-5.
- 9.-Hidalgo-Martínez A.C. (2006)El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y el porqué no funciona el programa nacional de detección oportuna. *Revista Biomédica*, 17(2006), 81-84.
- 10.- Hernández-Avila M.(2007, Mayo) Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. *Diario oficial de la Federación*. 1. 52-70.
- 11.-Hoffman B.L., Schorge J.O., Schaffer J.I., Halvorson L.M., Bradshaw K.D., Cunningham F, Calver L.E. (2012). Chapter 30. Cervical Cancer. In Hoffman B.L., Schorge J.O., Schaffer J.I., Halvorson L.M., Bradshaw K.D., Cunningham F, Calver L.E. (Eds), *Williams Gynecology*, (2e. pp. 64-109). USA: Mc Graw Hill.
- 12.-Holly E. (1996) Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and HPV. *Annual Reviews Public Health*.17 (1996), 69-84.
- 13.-International Federation of Gynecology & Obstetrics. (2009)*Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control October 2009*. Autor.
- 14.-Kyrgiou M., Shafi M. (2014) Colposcopy and cervical intraepithelial neoplasia.

Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 24 (7), 204-214.

15.- Montalvo-Esquivel G.M., Coronel-Mártinez J.A., Alvarado-Zermeño A., Cantú-deLeón D.F., Flores-Alatraste D., Ortega-Rojo A., González-Enciso A., Isla-Ortíz D., Muñoz-González D.E., Robles-Flojes J.U., Solorza-Luna G., Mota-García A., Gallardo-Rincón D., Morales-Vázquez F., Cetina-Pérez M.L., Herrera-Gómez. (2011) *Oncoguía: Cáncer Cervicouterino*. Instituto Nacional de Cancerología.

16.- Moran-García R.S., Quintero-Soto M.L. (2012) Antecedentes sobre el cáncer cérvico-uterino en México e importancia de la educación sexual en la prevención temprana en jóvenes y población rural. *Medwave. 12 (7)*. Recuperado el día 3 de Abril 2015, de 10.5867/medwave.2012.07.5453

17.- Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2010) *Progress in Cervical Screening in the UK*. Scientific Impact Paper No. 7. United Kingdom. Autor.

18.- Safaeian M., Solomon D., Castle P.E. (2007) Cervical Cancer Prevention- Cervical Screening: Science in Evolution. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 34 (2007), 739-760.*

19.- Santesso N., Schünemann H., Blumenthal P., De vuyst H., Gage J., Garcia F., Jeronimo J., Lu R., Luciani S., Quek S., Awad T., Broutet N. (2012) *World Health Organization Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. 118 (2012) 97-102.*

20.- Saslow D., Solomon D., Lawson H. W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain L., Garcia F.A.R., Moriarty A.T., Waxman A.G., Wilbur D.C., Wentzensen N., Downs L.S., Spitzer M., Moscicki A.B., Franco E.L., Stoler M.H., Schiffman M., Castle P.e., Mayers E.R. (2012)

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. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.*, 62 (2012), 147-172.

21.-Sehna B., Dusek L., Cibula D., Zima T., Halaska M., Drial D., Slama J. (2013) The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Clinical Virology.* 59 (2014), 18-23.

22.-Shaw A. (2013) Human Papillomavirus Vaccines Six Years After Approval. *The Annual Review of Medicine.* 64 (2013), 91-100.

23.-Tejada-Tayabas L.M., Hernández-Ibarra L.E., Pastor-Durango M.P., (2011) *Gaceta Sanitaria.* 26 (4), 311-316.

24.-The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2012) *Screening for Cervical Cancer.* Practice Bulletin No. 131. USA. Autor.

25.-Van der Marel J., Van Baars R., Rodriguez A., Quint W.G.V., Van de Sandt M.M., Berkhof J., Schiffman M., Torné A., Ordi J., Jenkins D., Verherejien R.H.M., Helmerhost T.J.M., Harmsel B., Wentzensen N., Del Pino M. (2014) The Increased detection of cervical intraepithelial neoplasia when using a second biopsy at colposcopy. *Gynecologic Oncology.* 135 (2014), 201-207.

26.- Vargas-Herrera J., Manrique J., Nuñez M.C., Sánchez P., Miraval M., Merejildo M., Puntas V. (2013) Aplicación de un sistema de información electrónico al programa de tamizaje de cáncer de cuello uterino. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 30 (3), 522-524.

27.-Warren J.B., Gullett H., King V.J. (2009) Cervical Cancer Screening and Updated Pap

Guidelines. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 36 (2009), 131-149.

28.-World Health Organization(2002) *Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Report of a WHO consultation*. Suecia. Autor.

29.- World Health Organization(2013) *WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention*. WHO guidelines. Sudáfrica. Autor.

30.-World Health Organization(2014) *A Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential Practice*. Australia. Autor.

31.- Ybaseta-Medina J., Flores-Conislla R. (2014) *Cáncer de cuello uterino: sin prevención no hay futuro*. Manuscrito. Revista Médica Panacea.

32.-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.

33.- Insinga RP, Glass AG, Rush BB, *Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study*, *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):105.

34.- Bjorge T, et al. *Cervical mass screening in Norway—510,000 smears* ^[1]_[SEP] *a year*.

Cancer

Detect Prev 1994;18:463–70. ^[1]_[SEP]

35.- *Human papillomavirus*. *ACOG Practice Bulletin No. 61*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2005; 105:905–18.

36.- Ostor AG. *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*

(1993). *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12(2): 186-92. [L]
[SEP]

37.- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. (2013) *Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years.* *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S64-8.

38.- Smith RP, Turek PJ, *The Netter Collection of Medical Illustrations: Reproductive System(2011)* 2e. pp. 153-185. USA: Elsevier

39.- Szarewski A, Sasieni P (2001). *Cervical screening in adolescents—at least do no harm.* *Vol364* November 6,2004 .1643. Recuperado el 15 de Abril 2015.

www.thelancet.com .

40.- Decew AE, Handler JL, Daley AM, Niccolai I. (2013) *The Prevalence of HPV Associated Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women under Age 21: Who Will Be Missed under the New Cervical Cancer Screening Guidelines?* . *J Pediatr Adolesc Gynecol* 26 (2013) 346e349 .

41.- Sideri M, Igidbesgian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, Sandri MT. (2011) *Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia.* *Gynecologic Oncology* 121 (2011) 510–513