

Universidad de Ciencias Médicas

Facultad de Medicina. Matanzas.

Dr. Juan Guiteras Gener



**Título: Aspectos clínico-epidemiológicos del
cáncer cérvico-uterino. Prevención.**

Autores: Est Pavel Alejandro Amigo Rodríguez.

Est Roxana Montenegro Trinidad.

Est Jorge Félix Meneses Espinosa.

Estudiantes de 2do año

Tutores Dra. Indira Torres Cancino

Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral.

Master en Urgencias Médicas en la APS

Dra. Maylín Rodríguez Díaz.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral

Master en Longevidad Satisfactoria.

2019

RESUMEN:

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la segunda causa de muerte en la mujer a nivel mundial y la principal causa de muerte por enfermedades malignas en las mujeres de los países en vías de desarrollo. Es un hecho bien demostrado que esencialmente todos los casos de cáncer de cérvix se deben a la infección persistente (transmitida por medio de exposición sexual) por tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH). Entre los factores de riesgo de cáncer se encuentran el inicio de las relaciones sexuales a edad temprana; los antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual, como la infección por virus del herpes simple, clamidias y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); entre otros factores. Los estudios epidemiológicos demuestran que hasta el 50% de las mujeres sufrirán la exposición al VPH en los 4 años siguientes a su primera relación sexual. Las técnicas de estudio citológico en medio líquido y las pruebas del VPH han mejorado la sensibilidad y la especificidad de la detección selectiva. Sin embargo, el principio básico de la detección selectiva sigue siendo el mismo: identificar precozmente y eliminar las lesiones preinvasivas, que en caso de no tratarse se acompañarían de un riesgo muy elevado de evolucionar a un cáncer invasivo. Para que la prevención sea eficaz, es necesaria la detección temprana y el tratamiento oportuno de las lesiones.

Palabras claves: cáncer cérvico-uterino, virus del papiloma humano, cáncer del cérvix

Introducción:

Aproximadamente, 1 de cada 3 mujeres presentará algún tipo de cáncer a lo largo de su vida. Es más, cada año centenares de miles de mujeres fallecen como consecuencia de esta enfermedad. Es un dato impactante. Muchas mujeres se ven afectadas por cánceres característicos de la mujer, como son el de mama y el del aparato reproductor femenino (ovarios, endometrio, cuello y vagina). Por este motivo, el cáncer de la mujer es una prioridad social.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que el cáncer sigue siendo un problema importante de salud pública entre las mujeres del mundo tanto en países desarrollados como en proceso de desarrollo. El cáncer cervicouterino (CCU) constituye 21,4 % del total de neoplasias malignas y 85% de las ginecológicas.¹

A pesar de que, en el actual siglo XXI, el CCU constituye uno de los tumores malignos más conocidos en cuanto a su epidemiología, patogenia e historia natural, este persiste como importante causa de muerte en todo el planeta y afecta a miles de mujeres en América Latina, África y Asia, fundamentalmente en países como la India, donde se registran hasta 25 000 muertes al año debido a esta entidad clínica.^{1,2}

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la segunda causa de muerte en la mujer a nivel mundial y la principal causa de muerte por enfermedades malignas en las mujeres de los países en vías de desarrollo. Según las últimas recopilaciones de los datos mundiales, cada año se producen en el mundo alrededor de 500 000 nuevos casos y cerca del 80 % corresponde a los países en desarrollo. Mueren anualmente 272 000 mujeres por esta causa. En Europa el CCU es la tercera causa de muerte en la mujer.¹

Es uno de los mayores problemas de salud para América Latina y el Caribe, por ser países en condición de subdesarrollo, pobreza, educación limitada y carencia o escaso acceso a los servicios de salud, cuya consecuencia es una curva ascendente de incidencia y mortalidad evidenciado en una tasa de 83% (más de 30,000 mujeres mueren anualmente por CCU) y una tasa de incidencia de 28,6 x 100,000 mujeres, con variaciones geográficas. Si se

mantienen las tendencias actuales, el número de muertes por este cáncer en las Américas aumentará hasta 51 500 en el 2030, debido al crecimiento de la población y al aumento de la expectativa de vida.³

En Cuba, a pesar de existir un programa de detección precoz, el CCU persiste como un problema de salud. En el año 2017, se diagnosticaron 1 060 casos nuevos, lo que representó una tasa de 26/100 000 habitantes. La mortalidad comprendió 530 casos con una tasa de 9,4/100 000 habitantes, especialmente, en mujeres en edades entre los 60 y 79 años (con 213 casos) le sigue el grupo de edades entre 40 y 59 años (con 206 casos). Sin embargo, lo preocupante es el aumento de la incidencia en etapas más temprana, siendo el cáncer más frecuente en el grupo de edades de 25-29 y de 30-34 años, etapa de pleno desarrollo laboral y constitución de la familia. En estos momentos, se encuentra en los lugares tercero y cuarto en incidencia y el quinto en mortalidad por cáncer.⁴

Los tumores malignos son la segunda causa de muerte en Cuba. Más del 80 % de los cánceres están relacionados con los estilos de vida y hábitos personales, y muchos de esos factores son fáciles de prevenir y corregir. En Cuba al igual que en el mundo, se evidencia un cambio en la edad de aparición del CCU, posiblemente relacionado con la precocidad de las primeras relaciones sexuales, la promiscuidad y la concomitancia de otros factores de riesgo.¹

El CCU es una patología prevenible, curable a diferencia de otros cánceres que afecta con mayor frecuencia a los países en desarrollo, lo cual tiene gran impacto desde el punto de vista médico, socioeconómico y humano.⁵

Para modificar sustancialmente la incidencia, prevalencia y la mortalidad de esta enfermedad, es preciso actuar sobre la carcinogénesis y eliminar los factores de riesgo. Es importante que la población desarrolle conocimientos de sus causas e historia natural, ello puede dar lugar a medidas preventivas y ayudar también a la elección de las intervenciones sanitarias con las mayores probabilidades de controlar el problema en particular, y a evaluar su impacto en la comunidad.

Las condiciones especiales del CCU hacen que este sea, posiblemente la neoplasia más estudiada con relación a su historia natural. En 1969, Richart y Barron demostraron que existe un progreso citológico aparente hasta llegar al cáncer, que comienza en el NIC (neoplasia intraepitelial cervical) I a NIC III y carcinoma in situ, hasta cáncer invasor, pero refirieron también que no todas las lesiones iniciales progresaban, incluso algunas regresaban espontáneamente a la normalidad. Esto hizo pensar que, es necesaria la presencia de cofactores, tales como la reducción de células del sistema inmunológico en el cuello uterino.^{6,7,8}

El científico alemán Harald zur Hausen contribuyó al avance en la investigación del CCU, al descubrir la relación entre este y la infección por el virus del papiloma humano (VPH). De igual forma contribuyeron los experimentos realizados en monos Rhesus por el ginecólogo español Enrique Aguirre Cabañas. Todo esto sentó las bases sobre las que después se realizarían las investigaciones sobre la vacuna contra este virus, en la que se destacaron los doctores Ian Fraser y Jian Zhou.⁹

Eliminar el CCU tiene en contra varios factores como son: desconocimiento de la existencia del virus del papiloma humano (VPH), principal factor de riesgo, la vía de transmisión y su relación con varias neoplasias; es un problema de salud pública asociado a un alto componente comportamental, de manera que resulta pertinente abordarlo desde la perspectiva de la psicología de la salud, ya que una proporción importante de la morbilidad y de sus causas, se pueden atribuir al comportamiento de los individuos. Las conductas saludables o de riesgo son susceptibles de modificación sobre todo en la adolescencia, momento en el que está por iniciarse el período crítico en la formación de las actitudes y consolidación de valores.^{10, 11}

Reducir la mortalidad por cáncer femenino pasa por apostar por una investigación que transforme la ciencia y permita avanzar en la lucha contra cualquier tipo de cáncer de la mujer. La detección del cáncer en etapas tempranas es fundamental para proteger la salud de las mujeres. Por todo ello, un mejor diagnóstico y un mejor tratamiento son dos caras de la misma moneda.

Justificación: Elevar el nivel de conocimientos sobre el CCU entre los profesionales de la salud en formación puede ser un aspecto esencial para lograr su prevención, el presente trabajo de revisión sobre el CCU intenta contribuir a dicho propósito. Por todo lo anteriormente expuesto nos proponemos como **objetivo** describir aspectos actualizados clínicos epidemiológicos y de prevención del cáncer cervico–uterino.

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos de la red de Infomed como Hinari, Scielo, Medline/PubMed, en la Biblioteca Virtual de Salud y buscadores como: google académico, teniendo en cuenta los artículos que tuvieran en algún campo las palabras clave: cáncer cérvico-uterino, virus del papiloma humano, cáncer del cérvix, así como contenidos de textos sobre CCU. Fueron revisados más de 100 trabajos de los cuales se escogieron 60 por su calidad y ajuste al objetivo de la investigación.

La búsqueda se realizó entre los meses de diciembre de 2018 a febrero de 2019 y quedó limitada para los últimos 5 años, aunque se consultaron otras bibliografías que por su vigencia se consideraron de gran importancia.

La información fue procesada utilizando el paquete de programas Microsoft Office 2007.

Desarrollo

El CCU es un proceso anarcoproliferativo celular, que se caracteriza por la pérdida de la estratificación del epitelio y la polaridad de sus células, hipercromacia, mitosis anormales y pleomorfismo celular, con invasión o no de la capa basal. Se inicia con cambios neoplásicos intraepiteliales, que aproximadamente entre 10 y 20 años se puede transformar en proceso invasor.¹²

Consideraciones Epidemiológicas:

En todo el mundo se producen más de 450.000 casos de cáncer infiltrante de cérvix cada año, causantes de 250.000 muertes. En conjunto, esta neoplasia maligna es el segundo cáncer más frecuente (después del cáncer de mama) en las mujeres y el tercer cáncer más frecuente en términos globales. Sin embargo, debido a la disponibilidad de una técnica de detección selectiva muy eficaz (frotis cervical o prueba de Papanicolaou), la incidencia de cáncer cervical infiltrante y de muertes debidas a esta enfermedad ha disminuido considerablemente en el mundo desarrollado a lo largo de las últimas décadas, produciéndose la mayoría de los casos (y las muertes) en países en vías de desarrollo. Por ejemplo, en EE.UU. se prevé que se producirán 11.000 nuevos casos cada año, responsables de 4.000 muerte anuales, lo que convierte al cáncer de cérvix en la duodécima causa más frecuente de neoplasia maligna en las mujeres de dicho país.¹³

Es un hecho bien demostrado que esencialmente todos los casos de cáncer de cérvix se deben a la infección persistente (transmitida por medio de exposición sexual) por tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH). Entre los factores de riesgo de cáncer se encuentran el inicio de las relaciones sexuales a edad temprana; los antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual, como la infección por virus del herpes simple, clamidias y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); los contactos sexuales múltiples y los embarazos múltiples; el uso de anticonceptivos orales durante períodos prolongados; los antecedentes de tabaquismo, y la inmunosupresión crónica (p. ej., el trasplante renal, la infección por VIH). Los estudios epidemiológicos

demuestran que hasta el 50% de las mujeres sufrirán la exposición al VPH en los 4 años siguientes a su primera relación sexual. Sin embargo, la gran mayoría de las pacientes pueden curarse espontáneamente de la infección, observándose alteraciones citológicas cervicales posteriormente en tan sólo el 5-10% de las mujeres que han sufrido infección por VPH. La asociación más estrecha con el cáncer cervical se relaciona con los tipos 16 y 18 del VPH, que en conjunto están implicados en aproximadamente el 70% de los casos de la neoplasia maligna en todo el mundo. Se ha descrito que otros 30 tipos de VPH son oncogénicos, y se conocen otros 70 tipos de los que se desconoce si poseen potencial para producir cáncer de cérvix. ^{14,15,16.}

Resumiendo sobre los factores de riesgo y según autores como Martínez Pérez M,¹⁵ Bustamante Ramos GM,¹⁴ y Cevallos Gorozabel EM,¹⁶ sostienen el criterio, compartido por los autores del presente trabajo que el inicio precoz de las relaciones sexuales; infección cérvico vaginales; infecciones de transmisión sexual, muy en particular por el virus del papiloma humano (VPH); múltiples compañeros sexuales; compañero sexual promiscuo; no uso de anticonceptivos de barrera; uso prolongado de contraceptivos hormonales (por más de cinco años); multiparidad; embarazo juvenil; factores inmunológicos; tabaquismo; dieta baja en carotenos y antecedentes familiares de CCU, lo cual parece asociarse a predisposición genética, guardan una relación estrecha desde el punto de vista epidemiológico con el CCU y la aparición de esta entidad.

Biopatología:

Es importante tener en cuenta que el nivel actual de conocimiento de la patogenia del cáncer cervical desde el momento de la infección vírica al desarrollo de la enfermedad invasiva es mayor que el de cualquier otra neoplasia maligna humana. Las pruebas sugieren que una vez que el VPH oncogénico se incorpora exitosamente en el genoma del hospedador (transformándose en una «infección persistente»), se producen proteínas virales (E6, E7) que se unen a proteínas supresoras tumorales esenciales (RB1, TP53) a las que inactivan, dando lugar a un efecto cascada que termina por producir la neoplasia maligna. El tipo anatomopatológico más frecuente en

la mayoría de los cánceres de cérvix es el epidermoide, aunque los adenocarcinomas representan actualmente hasta una cuarta parte de todos los casos de esta neoplasia maligna. Otros tipos histológicos menos frecuentes son los tumores neuroendocrinos y carcinoides, los linfomas y los sarcomas.^{17,18}

Cuadro Clínico:

Lo primero que debe tener presente el médico en esta entidad es que el cáncer en la etapa 0 (carcinoma in situ) es asintomático, incluso, la mayoría de los casos en la etapa la tampoco presenta síntomas. O sea, este cáncer en sus etapas precoces no ofrece síntomas que permitan su diagnóstico. En etapas más avanzadas los síntomas principales son:

- Metrorragia.
- Leucorrea.
- Dolor.

Al principio la metrorragia se manifiesta en forma de manchas, lo que por lo general la paciente relaciona con el coito, con esfuerzos físicos, e, incluso, con una defecación dificultosa. El sangramiento se va incrementando en etapas avanzadas y, en ocasiones, puede ser profuso en los estadios finales y ser la hemorragia incoercible la causa directa de la muerte de la paciente.^{18,19,20}

Al inicio puede aparecer un flujo anormal, por lo general oscuro, aún antes de que aparezca la hemorragia, sobre todo, en el caso del adenocarcinoma. Sin embargo, en un periodo más o menos prologado el flujo aparece teñido de sangre, y da al contenido vaginal un aspecto de agua de lavado de carne. Pero esta característica también es tardía y en los carcinomas pequeños solo aparece una leucorrea discreta. En los cánceres avanzados el foco tumoral casi siempre se encuentra colonizado por gérmenes sépticos, que unido a la necrosis del tumor comunican al exudado un olor fétido insoportable.

El dolor aparece muy tardíamente. Cuando una paciente consulte por dolor y la causa sea un cáncer del útero, este se encuentra ya por lo menos en etapa III. En etapas avanzadas aparecen otros síntomas que están en dependencia del órgano que ha sido alcanzado por el proceso: así cuando ha sido tomada la vejiga aparecerá polaquiuria, disuria, tenesmo vesical y hematuria; si se afectan los uréteres, ya sea por compresión o por infiltración tumoral, puede haber una obstrucción al flujo renal con hidronefrosis y pielonefritis. Puede aparecer uremia que puede ser la causa de la muerte. Cuando ha sido tomado el recto, casi siempre hay dificultad al efectuar la defecación, se presenta rectorragia y obstrucción intestinal.

Asimismo, se manifiestan síntomas y signos localizados en otros órganos lejanos que han sido metastatizados por este tumor, por ejemplo: la columna vertebral, que puede producir trastornos graves de compresión medular o síntomas al nivel del hígado, el pulmón o el cerebro. Se presentarán, además, síntomas generales como son: anemia, anorexia, pérdida de peso y astenia.^{21,22,23}

Signos Clínicos:

Deliberadamente se han dejado estos para el final, no porque no tengan una gran importancia, sino porque lo verdaderamente eficaz en este tipo de cáncer es su diagnóstico precoz, y en esas etapas el cáncer no ofrece manifestaciones clínicas. Cuando aparezcan hallazgos al examen físico, el cáncer se encontrará, por lo menos, en la etapa clínica Ib. Es posible que al tacto se palpe un pequeño nódulo indurado, a veces con pequeña ulceración; pero esto también puede corresponder a irregularidades o erosiones del cuello, de otra causa. En los casos en que exista un crecimiento exofítico del cáncer, se apreciará la clásica tumoración vegetante en forma de coliflor. En etapas más avanzadas se observa la infiltración tumoral de la vagina, los parametrios, o ambos, en mayor o menor grado hasta llegar, en la etapa III, a la denominada pelvis congelada. Si el tumor se ha extendido al recto, a la vejiga, o a ambos, se distinguirá la infiltración de estos. En el examen con el espéculo en la etapa Ib, se puede observar un pequeño nódulo que puede estar ulcerado o no, con signos de infección secundaria; si hay mayor crecimiento, se puede ver la

tumoración en forma de coliflor, que a veces alcanza un tamaño considerable, con esfacelos y signos de necrosis, recubierta de una leucorrea sanguinolenta con una fetidez característica.^{23,24,25}

Los síntomas más frecuentes del cáncer cervical infiltrante son la hemorragia vaginal o poscoital anormal y la secreción vaginal. Estos síntomas no son específicos del cáncer, pero si son persistentes o si no se identifica ninguna causa obvia, se debe considerar el diagnóstico de cáncer. Tras un resultado negativo en la prueba de Papanicolaou no se debe excluir la práctica de otros estudios cervicales como origen posible de la neoplasia en el contexto clínico apropiado, porque la mitad de las mujeres con cáncer cervical infiltrante documentado presentan un resultado negativo. Cuando avanza la enfermedad pueden aparecer síntomas como dolor pélvico y dificultades para la defecación y la micción.

Por último, en los casos de cáncer localmente avanzado o de extensión metastásica, la paciente puede presentar lumbalgia, tumefacción en las piernas (por interferencia directa con el flujo sanguíneo regional o el desarrollo de trombosis venosa profunda) o dolor neuropático (por la afectación de nervios).

Las pruebas diagnósticas comunes para el cáncer cervical son la exploración física (que puede poner de manifiesto una masa o tejido necrótico o friable), las pruebas de laboratorio (que pueden identificar una posible alteración renal debido a la obstrucción uretral) y las pruebas radiográficas. Por lo general, la resonancia magnética (RM) es más sensible que la tomografía computarizada para definir el tamaño tumoral y la extensión de la enfermedad. Datos recientes han revelado la superioridad de la tomografía por emisión de positrones para determinar la presencia o ausencia de afectación ganglionar en el cáncer de cérvix.²⁵

No sería exagerado decir que el desarrollo inicial y el uso rutinario posterior de la prueba de Papanicolaou constituyen uno de los avances de salud pública más importantes de los últimos 50 años. Es un hecho bien conocido que las alteraciones cervicales preinvasivas preceden en muchos años al desarrollo del cáncer invasivo, lo que permite realizar intervenciones locales relativamente

carentes de morbilidad y con una eficacia muy elevada (prácticamente del 100% si se realizan correctamente). Las técnicas de estudio citológico en medio líquido y las pruebas del VPH han mejorado la sensibilidad y la especificidad de la detección selectiva. Sin embargo, el principio básico de la detección selectiva sigue siendo el mismo: identificar precozmente y eliminar las lesiones preinvasivas, que en caso de no tratarse se acompañarían de un riesgo muy elevado de evolucionar a un cáncer invasivo.²⁶

La magnitud de este riesgo queda destacada por datos que ponen de manifiesto que hasta un tercio de los carcinomas in situ documentados no tratados pueden progresar a un cáncer invasivo de cérvix en un período de 10 años. Las pacientes con una prueba de Papanicolaou patológica deben ser remitidas para realizar una colposcopia y biopsias dirigidas. El tratamiento posterior y el seguimiento se basan en los hallazgos de estas pruebas.

Las recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists para la detección selectiva rutinaria del cáncer cervical, revisadas recientemente, son las siguientes:

- La detección selectiva debe comenzar a los 21 años de edad.
- Se recomienda realizar pruebas para la detección selectiva cada 2 años en las mujeres de entre 21 y 29 años
- Es aceptable realizar citología convencional o en medio líquido.
- Las mujeres de 30 o más años en las que las pruebas para la detección de lesiones intraepiteliales hayan arrojado tres resultados negativos consecutivos pueden cambiar a una pauta trianual de estudios de detección selectiva.
- Las mujeres con cualquiera de los siguientes factores de riesgo pueden precisar pruebas de detección selectiva más frecuentes: 1) infección por VIH, 2) tratamiento con fármacos inmunosupresores, 3) antecedentes de exposición intrauterina a dietilestilbestrol y 4) tratamiento previo de una neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 2, una CIN 3 o un cáncer).

- Las mujeres mayores de 65-70 años que hayan tenido tres o más resultados negativos consecutivos en los 10 años precedentes pueden interrumpir la práctica de pruebas de detección selectiva.

- Las mujeres que hayan sido sometidas a una histerectomía total por una enfermedad benigna pueden interrumpir la práctica de pruebas de detección selectiva.

En Cuba^{27,28} existe un programa de este tipo desde 1968. Conociendo la historia natural de esta enfermedad y basados en evidencias que muestran la mayor eficiencia del programa, en este momento se observan los criterios siguientes en cuanto a inicio de la toma de la muestra y periodicidad de su repetición:

- Inicio de la toma de la citología Cérvico vaginal a los 25 años de edad en mujeres que ya hayan tenido relaciones sexuales.
- Periodicidad para la repetición: cada 3 años en las mujeres entre 25 a 59 años de edad.

Si una mujer tiene tres estudios citológicos consecutivos, con resultados negativos entre los 50 y 59 años de edad, ya no será necesario continuar haciéndolos después de los 60 años.

A la mujer de 60 años en adelante que se realice la citología por primera vez, si el resultado es negativo, se le repetirá la citología al año. Si esta da negativa, se les repetirá a los 5 años, y si todas son negativas, ya no será necesario continuar este tipo de estudio.

Frente al diagnóstico de una citología anormal, la paciente será remitida, para su seguimiento, a la Consulta de Patología de Cuello donde se definirá el diagnóstico y se decidirá la terapéutica indicada si fuera necesario.^{29,30,31,32}

Técnica para la toma de muestra:

Las muestras citológicas deberán ser tomadas por personal adiestrado, por lo que deben establecerse programas de adiestramiento y su metodología debe seguirse en forma estricta y escalonada.

- Debe interrogarse a la paciente sobre:

- Si ha sido sometida a exploración bimanual, ha mantenido relaciones sexuales o ha utilizado ducha vaginal las 24 horas antes, lo que invalida la toma de muestra.

- Si ha utilizado medicamentos por vía vaginal durante la semana anterior, tampoco debe recogerse la muestra.

- Si ha sido sometida a manipulación sobre el cuello uterino (legrado, colocación o retiro de DIU, etc.) debe esperarse al menos 2 semanas. Cuando se han utilizado tratamientos destructivos, se debe esperar no menos de 4 meses.

- Recolección de muestra:

- Tener preparado previamente el material necesario para la toma y fijación de la muestra, con las láminas bien identificadas. Todo el material que se va a usar debe estar limpio, seco y estéril.

- Colocar a la paciente en posición ginecológica y exponer correctamente el cuello mediante el espéculo. Cuando coloque el espéculo no se debe utilizar lubricante. Luego, retirar el exceso de secreción o mucus, si fuera necesario, sin tocar la superficie del cuello.

- Deben tomarse dos muestras citológicas.

- El raspado se debe realizar en la línea de la unión escamocolumnar donde se unen los dos epitelios. Cuando esta línea coincide con el orificio externo del cuello, se introduce el extremo saliente de la espátula de Ayre en él, y se hace girar 360° en el sentido de las manecillas del reloj, con cierta presión.

– Cuando la unión escamocolumnar se encuentra fuera del orificio del cuello (ectopia) la toma de la muestra se hará en este sitio.

– Cuando no se ve la unión escamocolumnar debido a que se halla dentro del canal endocervical, la toma de la muestra se hará con la espátula de Ayre de la forma antes descrita. Si fuera necesario, se puede auxiliar con el aplicador sin montar o citobrush, que se introduce en el canal, y se hace un giro de 360°.

– Existen condiciones del cuello que modifican la técnica de la toma de la muestra, como son:

- En caso de prolapso uterino, se debe humedecer la espátula con suero fisiológico antes de tomar la muestra.
- Si el orificio cervical es estrecho y no penetra la espátula, debe tomarse la muestra del canal endocervical con un aplicador sin montar, o citobrush.
- Si hay sangramiento del cuello uterino por lesión exofítica, el raspado se hará sobre esta, y se tomarán tantas muestras como sean necesarias. La extensión de este material se hará dando golpecitos de la espátula sobre la lámina con el fin de que se desprendan las células obtenidas.
- A las pacientes con histerectomía total por procesos malignos, se les toma la muestra de la cúpula con la espátula con el extremo redondeado.
- Cuando en el cuello hay mucus cervical, este debe extraerse delicadamente antes de tomar las muestras.

- Extensión del material: el material debe ser extendido de manera rápida en un solo sentido, para evitar que se sequen y dañen las células. La muestra tomada en cada una de las superficies de la espátula se extenderá sobre las caras de la lámina portaobjetos respectivamente de forma independiente. El extendido no debe quedar ni muy grueso ni muy fino. La extensión no se hace en zigzag ni en espiral ni en remolino.
- Fijación de las láminas: es muy importante que el tiempo transcurrido entre la recogida de la muestra y su fijación sea el mínimo posible, a fin de evitar que se seque el material objeto de estudio.

- La fijación se hace utilizando citospray. También puede hacerse con una mezcla de alcohol-éter a partes iguales, o alcohol a 95 %.
- La sustancia fijadora debe cubrir toda la preparación.
- Si utiliza citospray, debe colocarse el frasco a 15 cm de distancia de la lámina y mover la mano en ambos sentidos
- Para evitar que las láminas se peguen, si se utiliza el citospray debe esperarse 10 minutos antes de juntarlas. Si se usa el frasco con alcohol-éter, debe colocarse una presilla a una de las láminas; y si es alcohol a 95 % se debe esperar a que esté totalmente seca antes de proceder a envolverlas para su envío.
- El tiempo que medie entre la fijación de las láminas y su coloración no debe ser superior a los 10 días, por lo que el envío de estas desde los sitios donde son tomadas a los laboratorios, debe tener una periodicidad semanal.

Algunas consideraciones sobre la Infección por el virus del papiloma humano:³³

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) representan un grave problema de salud pública a nivel mundial, que conlleva a múltiples enfermedades que pueden ocasionar la muerte. El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más común a escala mundial y afecta, al menos una vez en la vida, a un estimado de 50 a 80 % de las mujeres sexualmente activas. Las féminas se infectan con el virus durante la adolescencia, en la tercera década de la vida y en los primeros años de la cuarta.

La infección originada por el VPH es la enfermedad viral de transmisión sexual más frecuente y la primera causa de consulta ginecológica, se estima que alrededor de 20 millones de personas a nivel mundial se encuentran infectadas con el VPH. La OMS calcula que 80% de la población mundial sexualmente activa adquirirá al menos una vez en su vida la infección.

El VPH pertenece a la subfamilia papilomaviridae y se caracteriza por un tropismo cutaneomucoso que infecta a células superficiales de la epidermis, y tras un microtraumatismo penetra a capas profundas, multiplicándose

policlonalmente.^{11,15} El agente viral ocasiona lesiones verrugosas, bien sea en forma benigna o maligna, aunque también puede encontrarse en forma latente cuando el papilomavirus persiste en las células huésped sin manifestación clínica aparente; el período de incubación es de 2 a 3 meses o de varios años.^{33,34,35}

Existen diferentes tipos de VPH que pueden producir el papiloma oral, laríngeo, conjuntival y nasal, aunque los de mayor importancia epidemiológica son aquellos que ocasionan verrugas en el cuello del útero, vagina, uretra, pene y ano. El contagio más común ocurre por contacto del virus con alguna lesión relacionada durante el acto sexual vaginal, anal u oral.

Dada la transmisión, los factores de riesgo para que un individuo adquiriera la infección se encuentran relacionados con las ITS, aunque no son exclusivos, criterio que comparten los autores. Influyen además el entorno educativo y socioeconómico, la drogadicción y el tabaquismo, a lo que se suma la falta de higiene, el inicio temprano de la vida sexual, el antecedente de haber tenido sexo con dos o más parejas sin protección y, en el caso de la mujer, la edad temprana del primer embarazo, tres o más partos, el uso prolongado de anticonceptivos hormonales, además de la coexistencia de otro tipo de enfermedades que alteran la capacidad de respuesta de su sistema inmune^{11,19}

En el sexo masculino, este actúa como reservorio del virus, pues rara vez presenta manifestaciones clínicas u ocasiona problemas severos de salud, lo cual impide un diagnóstico preciso y oportuno, favoreciendo la diseminación del papilomavirus. La población más vulnerable de adquirir la infección son los jóvenes entre 15 y 24 años de edad, debido al inicio de las relaciones sexuales usualmente sin métodos de protección contra el VPH, así como el desconocimiento sobre las consecuencias de la infección,^{36,37} por lo que los autores consideran que la educación en el tema desde edades tempranas, contribuye a la prevención primordial de esta infección y por consiguiente a disminuir la incidencia del CCU.

Hasta el momento se conocen más de 100 tipos de VPH. Los tipos 16 y 18 son considerados de alto riesgo por estar asociados con la gran mayoría de los

CCU, vagina y ano, además de presentarse también en casos de cáncer de vulva, pene y orofaringe. Los tipos 6 y 11 considerados de bajo riesgo son causantes de la aparición de verrugas genitales.^{17,18,33}

Varios estudios han demostrado que los efectos del VPH no sólo tienen repercusiones a nivel físico sino también afecciones a nivel emocional y social. Se ha observado la presencia de estados como ansiedad en mujeres diagnosticadas con VPH, además de presentarse emociones y sentimientos como vergüenza y temor que repercuten negativamente en las relaciones sociales.

Es relevante mencionar que la infección por VPH afecta la salud de mujeres y hombres.³³ Sin embargo, son los jóvenes y adolescentes en etapa tardía quienes figuran como grupo en mayor vulnerabilidad. En España²⁶, un estudio indicó que la prevalencia de VPH se encontraba mayormente en mujeres de 18 a 25 años. Un estudio realizado en Chile,³³ reveló mayor prevalencia en mujeres de 15 a 19 años, mientras que en Cuba se encontró que alrededor de uno de cada tres adolescentes diagnosticados con VPH, tenía una edad de entre 15 y 17 años.¹¹ En los Estados Unidos, el VPH es la ITS de mayor incidencia en jóvenes de 15 a 24 años.¹⁷ Respecto a México, se presentaron un total de 53.309 casos en jóvenes de 15 a 24 años entre los años 2000 y 2012.²³

La alta incidencia de infección por VPH está asociada al inicio precoz de la actividad sexual, mayor frecuencia de actividad sexual en la etapa de adolescentes y adultos jóvenes y mayor número de parejas sexuales. La importancia de la infección por VPH, radica en que al ser el principal factor etiológico del CCU, sumado al desconocimiento de esta asociación por un segmento importante de la población y en particular de la población de riesgo, transforma a la infección en un problema de salud pública para los países en desarrollo sobre todo aquellos con alta incidencia de esta entidad. A pesar de que la infección por VPH está ampliamente difundida en el mundo, es una infección aún desconocida por parte de la población en riesgo, lo que asociado a diversos factores culturales, favorece el desarrollo de creencias que dificultan su prevención y diagnóstico precoz.^{36,37}

Prevención:

Dos vacunas aprobadas recientemente frente a los tipos 16 y 18 del VPH son muy eficaces para reducir el riesgo de desarrollar infección persistente por VPH y displasia cervical específica de tipo si se administran antes de que se haya producido la exposición sexual al virus. En los ensayos aleatorizados de gran tamaño realizados para obtener la aprobación de estas preparaciones y en extensas evaluaciones de vigilancia realizadas tras su comercialización se han documentado escasos efectos adversos relacionados con la vacunación (p. ej., reacciones de hipersensibilidad). No existen datos convincentes de la utilidad de la vacunación frente al VPH en las pacientes ya infectadas por VPH. Estos datos resaltan la importancia de la vacunación antes de la primera relación sexual de la mujer.^{38,39,40}

Entre las preguntas sin respuesta y los aspectos no resueltos de la vacunación frente al VPH se encuentran los siguientes: 1) la duración de la inmunidad protectora tras un solo ciclo de vacunación (los datos actuales sugieren que en las pacientes que reciben el régimen completo de vacunación persisten concentraciones suficientes de anticuerpos durante más de 5-6 años); 2) la utilidad de estrategias consistentes en menos de tres inyecciones individuales (vacunación inicial seguida de dos inyecciones de recuerdo) administradas a lo largo de varios meses; 3) el beneficio de abordajes diseñados para aumentar la eficacia de la vacunación añadiendo otros tipos oncogénicos (además del 16 y el 18); 4) el impacto sobre la prevención del cáncer cervical de la vacunación de los varones y 5) el coste, los aspectos religiosos y otras objeciones al uso de la vacunación (p. ej., vacunación obligatoria frente a voluntaria).^{41,42,43}

La prevención en salud es una estrategia de intervención y se define como el conjunto de acciones específicas dirigidas a disminuir riesgo, frecuencia y consecuencias de determinada enfermedad o daño a la salud. Consta de cuatro niveles: primordial (su objetivo es evitar el surgimiento y la consolidación de patrones de vida social, económica, cultural y del ambiente físico que contribuyan a elevar el riesgo de enfermedad), primaria o de ocurrencia (reducción del riesgo), secundaria o de continuidad (reducción de la duración), y terciaria o de rehabilitación (evitar secuelas, complicaciones).

Para que la prevención sea eficaz, es necesaria la detección temprana y el tratamiento oportuno de las lesiones, lo cual se materializa en Cuba, como parte de las políticas de salud del gobierno desde 1968, con la implementación del Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Uterino, cuya prueba de pesquizaje es la prueba citológica, procedimiento de detección precoz del CCU, simple y de uso generalizado, a partir de los 25 años en mujeres sexualmente activas y con una periodicidad de tres años, que permite detectar la enfermedad en una etapa localizada, lo cual mejora el pronóstico, aumentando los porcentajes de curación.^{43,44,45}

Pero más que eso es fundamental proporcionar a la población vulnerable información sobre los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de la enfermedad, encaminadas a promover estilos de vida saludables y evitar la expresión de factores de riesgo.

Los autores de acuerdo con los criterios de Cabezas Cruz E,⁴⁶ Bustamante Ramos GM,¹⁴ asumen las acciones a realizar por niveles de prevención del CCU como sigue:

Prevención primaria

Niñas de 9-13 años: educación sanitaria apropiada a niñas y niños, vacunación contra el VPH.

Prevención secundaria

Mujeres de 25 hasta 64 años: citología cervicovaginal, colposcopia, prueba de Shiller, biopsia, examen clínico.

Prevención terciaria

Todas las mujeres de acuerdo a su condición: cirugía, radioterapia, quimioterapia, cuidados paliativos.

Inmunización contra el VPH

En la actualidad se encuentran disponibles dos vacunas que brindan protección contra el VPH-16 y VPH-18, causantes de 70% de CCU (bivalente), y la que protege además contra el VPH-6 y VPH-11, causantes de 90% de las verrugas genitales (tetraivalente). La duración exacta de la inmunidad inducida por la vacunación está en proceso de investigación, pero en los últimos 10 años posteriores al inicio de la vacunación no se ha registrado disminución de la inmunidad en mujeres que recibieron la vacuna. Tras diferentes investigaciones, la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación masiva a niñas entre 9 y 13 años, antes del inicio de la actividad sexual, por considerarla segura y eficaz. No obstante, debe considerarse complementaria a los programas de tamizaje del CCU y por el momento la principal medida para la prevención es la educación sexual encaminada fundamentalmente a estimular a los adolescentes a posponer las relaciones sexuales hasta pasados los 18 años, evitar la promiscuidad y las ITS, criterio compartido por los autores de este trabajo.

Promoción de salud en cáncer cervicouterino:

El esclarecimiento conceptual de la promoción de la salud, sus principios y objetivos para la intervención como estrategia son definidos en la Primera Conferencia Internacional de Promoción de Salud, que se efectuó en Ottawa, Canadá, en noviembre de 1986, en la que la OMS precisa: “La promoción de salud consiste en proporcionar a los pueblos los medios necesarios para mejorar su salud y ejercer un mayor control sobre la misma”.¹⁰ Sus herramientas son: la información, la comunicación social en salud y la educación para la salud.

Considerar la promoción de la salud como elemento esencial para la construcción de una cultura de la salud, le hace partícipe de la dialéctica de externalización-objetivación-internalización, característica de los procesos sociales. Construir participación social y comunitaria en salud implica contribuir a la consolidación de una cultura de salud, con soporte de los deberes y derechos de las personas, grupos y pueblos, en la que cada actor social participe responsablemente en favor del mantenimiento de la salud y del bienestar individual y colectivo.

Se impone la necesidad de organizar las acciones de promoción de salud, para modificar los factores de riesgo del CCU en el contexto social, desde su comprensión más plena como un proceso viable, a través de la explicación sus dimensiones (conceptual, filosófica, política, social y cultural) desde los ejes temáticos de cada conferencia internacional que permita estructurar el conocimiento científico y profundizar en la capacidad de análisis de los profesionales, lo que contribuye a un mejoramiento de las acciones estratégicamente organizadas para fortalecer la prevención del CCU y sus complicaciones.

Para elevar la percepción de riesgo del CCU, es imprescindible conocer el valor a la salud de la población femenina desde su propio entorno cultural, para educar en la prevención de los factores de riesgo de esta entidad, por lo que es un “fenómeno eminentemente histórico-social”.^{39,44}

Educación sobre cáncer cervicouterino en la adolescencia:

La promoción de salud para el programa de prevención y detección precoz del CCU se logra con actividades educativas que desarrollen conductas encaminadas a conservar la salud, concertación intersectorial y la participación activa de la comunidad en las que se involucre a la mujer y la familia, realizando acciones personalizadas y grupales que eleven la percepción de riesgo en esta entidad,⁴⁰ convirtiéndose en un instrumento imprescindible para el desarrollo de estilos de vida saludables mediante la incorporación de conductas favorables a la salud.

La adolescencia, enmarcada por la OMS entre los 10 y 19 años,⁴¹ es una etapa clave por los cambios evolutivos que se producen y la influencia que tiene en la formación de la persona adulta. Que las experiencias en esta época sean positivas, propiciará que las conductas sean más saludables en el futuro,³³ con lo cual están de acuerdo los autores de este trabajo.

Las prácticas, actitudes y valores respecto a la salud sexual han mostrado cambios significativos en los adolescentes, de manera que las primeras experiencias sexuales son con mayor frecuencia a edades más tempranas.

Considerar la concepción cultural de la población adolescente sobre salud sexual y VPH es de gran importancia, ya que la forma como se conciben estos conceptos delimitará prácticas y comportamientos que irán definiendo la identidad sexual de los adolescentes.^{42,43}

El comportamiento sexual y reproductivo de los adolescentes está influenciado por su entorno sociocultural y su percepción del bienestar psico-afectivo, lo que plantea necesidades y cuestionamientos frente a su sexualidad. La manera en que estos cuestionamientos se respondan y se suplan sus necesidades, determinarán su salud sexual y reproductiva.⁴⁴

La primera relación sexual en promedio de 13 años de acuerdo a criterios de diferentes autores consultados,^{44,45,46} compartido por los de este trabajo, propicia un manejo inadecuado de la sexualidad, además, en los adolescentes existe escasa habilidad de comunicación interpersonal, lo que dificulta la negociación con la pareja ante situaciones vinculadas con las relaciones sexuales y el uso de métodos anticonceptivos, situación que los expone a riesgos como embarazos no planificados ni deseados, abortos e infecciones de transmisión sexual, entre las que se destaca el virus del papiloma humano.

Durante la adolescencia, el cuidado y mejoramiento de la salud sexual ha sido una de las metas de los gobiernos y organismos de salud, puesto que la forma en cómo viven su sexualidad delimita prácticas y comportamientos que irán definiendo su identidad sexual. De manera general, los adolescentes son considerados como un grupo saludable que ha superado las principales causas de enfermedad y muerte propias de la infancia, además aún no enfrentan los problemas de salud de la adultez. ^{47,48,49}

Sin embargo, los problemas de salud cardinales durante la adolescencia están relacionados a comportamientos inadecuados y estilos de vida insanos, por lo cual la mayoría pueden prevenirse de manera oportuna. Si bien son variados los riesgos y peligros que pueden ocurrir en esta etapa crucial del ciclo vital, no obstante, en relación al ejercicio de la sexualidad, han sido identificados, el embarazo en la adolescente y el contraer una ITS, aspectos estos que son líneas fundamentales de investigación e ideación de políticas de salud

sistemáticas, para contribuir a la solución de un problema álgido,^{28,34} no resuelto, a criterio de los autores, no solo en países subdesarrollados sino también en aquellos que ostentan índices altos de desarrollo.

Actualmente, la infección cervical por VPH de alto riesgo en adolescentes y jóvenes es un problema complejo que requiere la atención por parte, no solo del sector de la salud pública, sino también de educación, con la participación de toda la comunidad y la familia. Se impone entonces el diseño e implementación de programas educativos eficaces que contribuyan no solo a conformar conocimientos sobre el CCU, sus factores de riesgo y prevención, sino también a que los adolescentes de ambos sexos adquieran percepción del riesgo de contraer el VPH, principal factor de riesgo del CCU y de pene, al asumir conductas irresponsables e insanas.^{49,50,51}

Tratamiento del cáncer Cérvico-uterino:

El tratamiento se basará en la etapa clínica al establecer el diagnóstico. Se han propuesto varias clasificaciones clínicas, pero la más utilizada, internacionalmente, es la adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).^{27,28,52}

Estadios clínicos del cáncer de cuello uterino según nomenclatura de la FIGO.

Estadio 0. Carcinoma in situ.

Estadio I. El carcinoma está estrictamente confinado al cuello

Estadio Ia. Carcinoma invasor que solo puede ser diagnosticado por el microscopio. La invasión es limitada al estroma con un máximo de profundidad de 5 mm, y una extensión horizontal no mayor que 7 mm La toma de espacios vasculares (venosos o linfáticos) no debe cambiar el estadio.

Estadio Ia1 La medida del estroma invadido no es mayor que 3 mm en profundidad y 7 mm en extensión.

Estadio Ia2 La medida del estroma invadido es mayor que 3 mm y no mayor que 5 mm en profundidad, con una extensión horizontal no mayor que 7 mm.

Estadio Ib Lesión clínicamente visible limitada al cuello, o un cáncer preclínico mayor que el del estadio Ia

Estadio Ib1 Lesión clínicamente visible no mayor que 4 cm.

Estadio Ib2 Lesión clínicamente visible mayor que 4 cm

Estadio II El carcinoma invade más allá del útero, pero no alcanza la pared pélvica ni tampoco el tercio medio inferior de la vagina

Estadio IIa No está invadido el parametrio

Estadio II b Está invadido el parametrio

Estadio III El carcinoma se extiende hasta la pared pélvica. El tumor invade el tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o riñón no funcionante deben ser incluidos en este estadio, a menos que se conozca que tiene otra causa.

Estadio IIIa El tumor invade el tercio inferior de la vagina, pero no se extiende a la pared pélvica

Estadio IIIb El tumor se extiende a la pared pélvica y/o presenta hidronefrosis o riñón no funcionante

Estadio IV El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera, o tiene invadida (probado por biopsia) la mucosa de la vejiga o del recto. La existencia de un edema buloso, como tal, no permite clasificar a una paciente en este estadio

Estadio IVa Invasión de los órganos adyacentes

Estadio IVb Metástasis a órganos distantes (pulmones, esqueleto, etc.)

Tras evaluar la extensión de la enfermedad, las pacientes con cáncer de cérvix localizado pueden ser tratadas con diversos métodos, entre los que se encuentran: 1) la histerectomía simple (si las características clínicas previas al tratamiento sugieren que el riesgo de afectación linfática es muy bajo), 2) la histerectomía radical (con eliminación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos), 3) la cirugía asociada a radiación externa o 4) la radiación externa más quimioterapia concurrente (la denominada quimio-radiación).^{52,53,54}

Diversos ensayos aleatorizados han puesto de manifiesto la superioridad de la radioterapia asociada con quimioterapia con cisplatino en comparación con la radioterapia aislada en el tratamiento del cáncer cervical infiltrante, localmente avanzado.¹ En las pacientes con cáncer cervical infiltrante, no metastásico, la supervivencia a largo plazo libre de enfermedad está muy relacionada con diversos factores (el más importante es el estadio inicial del tumor) y varía del 95% (en la enfermedad en estadios precoces sin invasión del espacio linfovascular) a menos del 20% en los casos de cáncer en estadio IV. En presencia de un cáncer metastásico en el momento del diagnóstico, o si el cáncer ha recidivado tras el tratamiento inicial, las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad proporcionan beneficios paliativos muy modestos.^{55,56,57}

El cisplatino es el fármaco antineoplásico más activo en el tratamiento del cáncer de cérvix (tasa de respuesta objetiva del 20%). Las pacientes con un estado basal adecuado que permita un abordaje más intensivo pueden ser tratadas mediante quimioterapia con una combinación de agentes entre los que se encuentre el cisplatino.¹ Las respuestas en este contexto presentan por lo general una duración limitada (3-4 meses) y es más probable que ocurran en áreas no radiadas previamente. En esta complicada situación clínica, el potencial limitado del beneficio terapéutico debe sopesarse frente al riesgo de efectos tóxicos que puede tener un impacto negativo sobre la calidad del resto de la vida de la paciente.^{58,59,60}

Conclusiones:

Entre las enfermedades que afectan a la población femenina, el cáncer cervicouterino constituye un verdadero problema de salud, en especial en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Los beneficios del programa de tamizaje del CCU para reducir la morbilidad y mortalidad son bien reconocidos. Sin embargo, los autores consideran que no es suficiente contar con un eficaz programa si el personal especializado en hacerlo funcionar no tiene el nivel de preparación científico técnica adecuado en relación al tema. La prevención y detección precoz del CCU obliga a tener un profundo conocimiento de sus factores de riesgo que aumentan con la disminución de la edad a la que se inicia la actividad sexual, los cambios en las conductas sexuales de las nuevas generaciones y la alta frecuencia de infección por VPH en la población adolescente y joven. Los autores como resultado de los estudios consultados donde el hecho de que el CCU se presente a edades más tempranas, consideran que, además de la educación sanitaria sistémica y sistemática de esta población en extremo vulnerable, sin dudas el principal pilar de la prevención, tal escenario propicia modificar la cobertura en cuanto a la edad establecida a partir de los 25 años para la citología cervicovaginal y según criterios estudiados establecerla a partir de los 21 años, así como considerar la implementación de la vacunación masiva, antes del inicio de las relaciones sexuales y la genotipificación del VPH, como estrategias de salud pública.

Referencias Bibliográficas

1. González Bango María Antonieta, Blanco Pereira María Elena, Ramos Castro Guillermo, Martínez Leyva Grecia, Rodríguez Acosta Yasmín, Hernández Ugalde Felipe. Educación sobre cáncer cervicouterino en la adolescencia. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2018 Ago ; 40(4): 1112-1125. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400017&lng=es
2. Monsonego J. Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives Presse Med.2017 Jan;36(1 Pt 2):92-111.
3. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin MD. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. Salud Publica Mex. 2014;45(Supl 3):S306-S314.
4. Anuario estadístico de Cuba de 2017.
5. Rigol Ricardo O. Obstetricia y Ginecología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
6. Rosell Juarte E, Muñoz Dobarganes A, Cepero Muñoz F, Cardoso Hernández J, Estenoz Fernández A. Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino. Arch Méd Camagüey [serie en Internet]. 2017;11(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2007/v11n1-2007/2116.htm>
7. Salas Urrutia I, Villalobos Eyra A, Ramírez Vega BL. Prevalencia de displasia y cáncer cérvicouterino y factores asociados en el Hospital Central de Chihuahua, México. CIMEL 2006;11(1):12-15.
8. Guerra Balceiro A, García León L, Mendoza Monpeller JR, Avellaneda A, Torres Rodríguez J. Correlación citohistológica de los NIC. Rev Médica 2004; 26(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202004/vol2%202004/tema04.htm>

9. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, Melcher WJ. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol*. 2014;14(2):95-105.

10 - Ochoa Carrillo FJ, Guarneros de Regil DB, Velazcos Jiménez MT. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2015 [citado 23 Mar 2017];14(3):157-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115000607>

11. Contreras González R, Santana MA, Jiménez Torres E, et al. Nivel de conocimientos en adolescentes sobre el virus del papiloma humano. *Enfermería Universitaria* [Internet]. 2017;14(2):104-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665706317300155>

12- Montero Lora Yamilda, Ramón Jimenez Ruth, Valverde Ramón Camila, Escobedo Batista Frank Emilio, Hodelín Pozo Eduardo. Principales factores de riesgo en la aparición del cáncer cervicouterino. *MEDISAN* [Internet]. 2018 Mayo; 22(5): 531-537. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000500010&lng=es.

13- Castro Reyes EM, Miranda Machado PA, Borre Arrieta O. Conocimientos, actitudes y prácticas acerca del virus del papiloma humano en adolescentes escolarizados. *Rev Cienc Biomed* [Internet]. 2012;3(2):275-81. Disponible en: <http://www.revista.cartagenamorros.com/pdf/3-2/13PAPILOMA.pdf>

14- Bustamante Ramos GM, Martínez Sánchez A, Tenahua Quitl I. Conocimiento y prácticas de prevención sobre el virus del papiloma humano (VPH) en universitarios de la Sierra Sur, Oaxaca. *An Fac Med* [Internet]. 2015 76(4):369-76. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/11406>

15-Martínez Pérez M, De la Concepción Cárdenas JC, Pérez González A. La promoción de salud dirigida a reducir los factores de riesgo de cáncer cérvico uterino. *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2014 May-Jun; 36(3). Disponible en:

<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol3%202014/tema08.htm>

16- Cevallos Gorozabel EM, Pazmiño Méndez FW, Batalla Benavides CV. Factores de riesgos que influyen en el contagio del virus papiloma humano en adolescentes. Colegio fiscal Muey. Salinas 2013-2014 [Tesis en Internet]. Ecuador: Colegio fiscal Muey; 2014. Disponible en: <http://repositorio.upse.edu.ec/bitstream/46000/1670/1/TESIS%20DE%20GRADO%20Jhon%20Yagual.pdf>

17-Dickson EL, Vogel RI, Bliss RL, et al. Multiple-type human papillomavirus (HPV) infections: a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(7):1295–1302. Citado en PubMed; PMID: 23970156.

18-León Cruz G, Bosques Diego OJ. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. *Rev. Cubana Obstet Ginecol*. Ene-Abr 2005 ;31(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2005000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

19-Malagón Montano Lazara, Pérez Sánchez Yenisey, Acuña Adán Ana María, Fuentes Garabote Grisel. Estudio comparativo de factores de riesgo en mujeres con citología vaginal positiva. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2015 Sep; 31(3). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000300003&lng=es.

20-Montero Lora Yamilda, Ramón Jimenez Ruth, Valverde Ramón Camila, Escobedo Batista Frank Emilio, Hodelín Pozo Eduardo. Principales factores de riesgo en la aparición del cáncer cervicouterino. *MEDISAN* [Internet]. 2018 Mayo; 22(5): 531-537. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000500010&lng=es.

- 21- García Soto G, Pachón Rincón JJ, Smith Meneses-Cubides R, Zuleta Tobón JJ. Cáncer de cuello uterino: experiencia durante un período de seis años en un hospital universitario colombiano. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2007 Ene-Mar; 58(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74342007000100004&script=sci_arttext
- 22- Pérez-Ponce P, López-Ledezma L, Méndez-González MG. Cáncer cérvicouterino, reporte de tres años en una unidad médica de atención ambulatoria. Aten Fam [Internet]. 2016; 23(1):4-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887116300694>
- 23- Romero Ledezma KP, Rojas Guardia J. Frecuencia de los factores de riesgo de Cáncer Cervicouterino en mujeres de 14-65 años, Comunidad Ramadas, Provincia Tapacarí-Cochabamba gestión 2012. Rev Cien Cienc Méd [Internet]. 2012 ; 15(1):18-21. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332012000100006&lng=es
- 24- Erice Candelario A, Román Fernández L, Ulloa Cruz V. Afecciones ginecológicas. En: Álvarez Sintés R. Medicina General Integral. Vol. IV. Cap 105. 3era ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 1407-10.
- 25-Colectivo de autores. Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2001.
- 26- Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales- de Papanicolaou a Bethesda 2001. Revista Española de Patología. 2003;36:1.
27. Hernández E, Vargas Fajardo E, Barroso Creagh R. Análisis del programa de cáncer cervicouterino. Período 1990-1996. Rev. Cubana Enferm. 1999 ;15(3):201-6. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/enf/vol15_3_99/enf12399.htm

28-Parra Peña Ersilia, Gutiérrez Gallardo Juan Félix, Rodríguez Ramírez Mercy D, Santiesteban Aguilera Martha. La pesquisa del cáncer cervicouterino a través de la videocolposcopia. ccm [Internet]. 2017 Mar ; 21(1): 112-126. Disponible en:

http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100010&lng=es.

29- Aguayo Joza, Johanna Melissa, & Más López, Carlos Javier. (2017). Cadena de valor del cáncer cervicouterino en la Sociedad de Lucha contra el Cáncer de Portoviejo, Manabí, Ecuador. *Cofin Habana*, 11(2), 311-321. Recuperado en 08 de febrero de 2019, de http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2073-60612017000200021&lng=es&tlng=es

30- Araujo PA. Validity of cervicovaginal cytology for detection of cancerous and precancerous lesion of cervix. J Bras Pat Med Lab. 2002;38(3):225-31.

31- Cordero Martínez J, García Pimentel M. Citologías alteradas y diferentes factores de riesgo para el cáncer cervicouterino. Rev de Ciencias Méd La Habana [Internet]. 2015; 21(2). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/780/1222>

32- Cabezas Cruz E. Lesiones malignas de útero. En: Rigol Santisteban O. Obstetricia y Ginecología. Cap.15. 3era.ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 177-89.

33- Melo A, Vásquez AM, Andana A. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2014; 31(5):542-48. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000500005

34- Puente Perpiñán M, Haber Reyes MP, de los Reyes Losada A. Adolescentes e infección por virus del papiloma humano. Medisan [Internet]. 2014; 18(6). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000600004

35- Hernández Carreño L, Padilla Loredó S, Quintero Soto ML. Factores de riesgo en adolescentes para contraer el virus del papiloma humano. Rev Digital Universitaria [Internet]. 2012; 13(9). Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art96/art96.pdf>

36- Cutié León E. Infecciones de transmisión sexual. En: Rigol Santisteban O. Obstetricia y Ginecología. Cap.11.3era. ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p 135-37.

37- Lou Hong, Villagran G, Boland JF, et al. Genome Analysis of Latin American Cervical Cancer: Frequent Activation of the PIK3CA Pathway. Clin Cancer Res. 2015;21(23):5360-70. Citado en Pub Med;PMID: 26080840.

38- Salazar KL, Zhou HS, Xu J, et al. Multiple Human Papilloma Virus Infections and Their Impact on the Development of High-Risk Cervical Lesions. Acta Cytologica 2015; 59:391–98. Citado en Pub Med; PMID: 26674365.

39- Llanes Torres HM, García Canosa D, Yedra Sánchez M. Intervención educativa sobre infecciones de transmisión sexual en adolescentes. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2016; 35(4). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662015000300006&lng=es&nrm=iso

40- Medina ML, Medina MG, Merino LA. Conductas de riesgo y nivel de conocimientos sobre Papiloma virus humano en universitarios del noreste de Argentina. Enf Inf Microbiol [Internet]. 2014; 34(4) 140-44. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54668>

41- González Contreras R, Magaly Santana A, Jiménez Torres E. Nivel de conocimientos en adolescentes sobre el virus del papiloma humano. Enfermería Universitaria [Internet]. 2017; 14(2):104-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665706317300155>

- 42- Palacios Rodríguez OA, Méndez Martínez SL, Galarza Tejada DM. Dominios culturales de Salud Sexual y Virus del Papiloma Humano en adolescentes mexicanos. CES Psicología [Internet]. 2016; 9(2):152-66. Disponible en: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/psicologia/article/view/3613>
- 43- Coromoto del V, Marrero CH, Guerra CA. Nivel de conocimiento y prevalencia del VPH en adolescentes que acuden al hospital materno infantil “Dr. José María Vargas”. . [Tesis en Internet]. Valencia: Edo Carabobo; 2014. Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/handle/123456789/546/cmarreropdf?sequence=4>
- 44- Palacios Rodríguez OA, Méndez Martínez SL, Galarza Tejada DM. Promoción de la salud sexual ante el riesgo del virus del papiloma humano en adolescentes. Hacia Promoc Salud [Internet]. 2016; 21(2):74–88. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/hpsal/v21n2/v21n2a06.pdf>
- 45- Organización Mundial de la Salud. Salud de los adolescentes [Internet]. Ginebra: OMS; 2013. Disponible en: http://www.who.int/topics/adolescent_health/es/
- 46- Montano Luna JA, Prieto Díaz VI. Factores de riesgo y enfoque preventivo. En: Álvarez Sintés R. Medicina General Integral. Vol II. Cap 43. 3era. ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 269-375.
- 47- Pupo Ávila NL. Promoción y educación para la salud. En: Álvarez Sintés R. Medicina General Integral. Vol I. Cap15. 3era. ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 122-24.
- 48- Rodríguez A, Sanabria G, Contreras ME. Estrategia educativa sobre promoción en salud sexual y reproductiva para adolescentes y jóvenes universitarios. Rev Cubana de Salud Públ [Internet]. 2013; 39(1):161-74. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-942009000400019

- 49- Silva Fhona J, Andrade Iraolab K, Palacios Vallejosb E. Nivel de conocimientos y comportamientos de riesgo relacionados con infecciones de transmisión sexual entre adolescentes mujeres. Enfer Univ [Internet]. 2014 ;11(4):139-44. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-universitaria-400-articulo-nivel-conocimientos-comportamientos-riesgo-relacionados-S1665706314709261>
- 50- Terrazas S, Ibáñez C, Lagos M, et al. Conocimiento y uso de métodos anticonceptivos en adolescentes de un centro de salud. Aten Fam [Internet]; 22(2):35-38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S140588711630044X>
- 51- Fadrugas Fernández A, Deliz Airoso Y, Maure Barcia J. Conocimientos de aspectos de la sexualidad en padres de adolescentes pertenecientes a un consultorio. Rev Cubana MGI [Internet]. 2015; 31(4). Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/87/34>
- 52- Decat P, Nelson E, Meyer S. Community embedded reproductive health interventions for adolescents in Latin America: development and evaluation of a complex multicenter intervention. BMC Public Health. 2013;13(31):1-10. Citado en PubMed; PMID: 23311647.
- 53- Mantilla BP, Oviedo MP, Galvis DC. Programas de educación sexual y reproductiva: significados asignados por jóvenes de cuatro municipios de Santander, Colombia. Rev Hacia la promoción de la Salud [Internet]. 2013 ;18(1):97-109. Disponible en: <http://www.scielo.org.co>
- 54- Veale HJ, Davis RS, Weaver ER. The use of social networking platforms for sexual health promotion: identifying key strategies for successful user engagement. BMC Public Health [Internet]. 2015; 15(85):1-11. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/15/85>
- 55- Páez M, Rodríguez MI, Kasamatsu E. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino en mujeres de 30 y más años de edad, de un barrio ribereño de Asunción (Bañado

Sur). 2012. Rev Unid Ind Santander Salud [Internet]. 2016; 48:37-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v48n1-2016004>

56- Dickson EL, Vogel RI, Bliss RL, et al. Multiple-type human papillomavirus (HPV) infections: a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(7):1295–1302. Citado en PubMed; PMID: 23970156.

57- Urrutia MT, Concha X, Riquelme G. Conocimientos y conductas preventivas sobre cáncer cérvico-uterino y virus papiloma humano en un grupo de adolescentes chilenas. Rev Chil Infectol [Internet]. 2012; 29(6):600-06. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000700003

58- Ochoa Carrillo FJ. Mitos y realidades de la vacunación contra el virus del papiloma humano. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. 2015; 14(4):214-21. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S1665920115000747/1-s2.0-S1665920115000747-main.pdf?_tid=1b6f501a-f6d0-11e7-a6c9-00000aacb360&acdnat=1515676113_ad670a6ae87538d9b479774c07ee2a95

59- Wentzensen N, Nason M, Schiffman M, et al. No evidence for synergy between human papillomavirus genotypes for the risk of highgrade squamous intraepithelial lesions in a large population-based study. J Infect Dis. 2014 209:855–64. Citado en PubMed; PMID: 24179110.

60- Zhou H, Schwartz MR, Coffey DM, et al Genotype-specific prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in underserved Latino women with abnormal Papanicolaou tests. J Am Soc Cytopathol [Internet]. 2014; 4:42–48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213294513002676>