

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
UNIDAD CENTRAL
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA**



**FACTORES DE RIESGO DE LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES
EN MUJERES DE 15-60 AÑOS DEL MUNICIPIO LA LAGUNA
CHALATENANGO, EN EL PERIODO DE ENERO DE 2010 A MARZO DE 2018**

Informe final Presentado por:
WILLIAM ERNESTO MARTÍNEZ TORRES
GABRIELA ALEXANDRA ORELLANA SARAVIA

Para Optar al Título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Asesor:
Dr. SALVADOR SALGADO RAUDA, FACS, MGH

SAN SALVADOR, SEPTIEMBRE 2018

DEDICATORIA

Gabriela Alexandra Orellana Saravia

En primer lugar, doy gracias a Dios por brindarme la sabiduría, entendimiento y fortaleza necesarias para terminar mi carrera.

A mi padre Francisco Alexander Orellana por apoyarme en cada momento; a mi madre Lucía Isabel Saravia por ser mi pilar principal y estar a mi lado en los momentos más difíciles apoyándome incondicionalmente. A mis hermanos: Ingrid y Kevin, a Antonio y demás familia que estuvieron cerca de mí, brindándome amor y comprensión.

A mis amigos, a esos que sacrifique infinidad de veces, pero aun así estuvieron cuando yo más los necesite.

A mi asesor Salvador Salgado y co-asesora Virginia Rodríguez ya que sin su orientación y apoyo no habría sido posible concluir nuestro trabajo de investigación.

A mi compañero de tesis por comprenderme y tener la paciencia necesaria para trabajar en conjunto para culminar una meta más en nuestra carrera.

William Ernesto Martínez Torres

Agradezco a Dios por darme sabiduría para concluir mis estudios y mostrarme el lado bueno de las personas.

A mi padre William E. Martínez por ser el mejor ejemplo a seguir y siempre darme su apoyo incondicional; a mi madre Irma Torres por estar siempre a mi lado sin importar los horarios, sin importar las adversidades nunca dejo de tener fe en mí. Sin ellos nada de esto sería posible, a mis hermanos Diego e Irma Martínez que siempre me motivaron a seguir por más, a Claudia Battlle por su cree en mis capacidades y su comprensión durante mi carrera.

A mis padrinos, Roberto Pérez y Patricia Torre por ser una parte muy importante de mi desarrollo profesional.

A Gabriela Sarabia por ayudarme a dar forma a este trabajo de investigación que representa la culminación de nuestra carrera.

A mi asesor Salvador Salgado y co-asesora Virginia Rodríguez ya que sin sus conocimientos este trabajó no sería posible.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
OBJETIVO PRINCIPAL.....	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
MARCO TEÓRICO.	4
PREVALENCIA DEL CÁNCER CERVICO UTERINO.	4
<i>Estado mundial de la situación.</i>	4
<i>Estado de la situación en El Salvador</i>	4
CLASIFICACIONES.....	5
DEFINICIONES.....	5
<i>Lesiones escamosas intraepiteliales</i>	5
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	6
<i>Paridad elevada</i>	6
<i>El uso prolongado de anticonceptivos orales</i>	6
<i>Conductas sexuales de riesgo</i>	7
<i>Consumo de tabaco</i>	9
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	9
<i>Conocimiento de la población sobre el VPH</i>	10
DIAGNÓSTICO Y TAMIZAJE.	10
<i>Procedimientos de la citología cervical como tamizaje de cáncer cervico uterino</i>	11
TRATAMIENTO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DE CUELLO UTERINO	13
<i>Seguimiento más apropiado para una lesión intraepitelial de bajo grado</i>	16
DISEÑO METODOLOGICO	17
TIPO DE INVESTIGACIÓN.	17
PERIODO DE INVESTIGACIÓN	17
POBLACIÓN.....	17
MUESTRA	17
VARIABLES DE ESTUDIO.	18
<i>Variable dependiente</i>	18
<i>Variables independientes</i>	18
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN	21
MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD	22
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	22
<i>a. Estadística descriptiva</i>	22
RESULTADOS	25

CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS.....	25
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	41

RESUMEN

Las lesiones intraepiteliales de cérvix surgieron en la nueva clasificación de Bethesda como lesiones precursoras del cáncer de cérvix. Entre sus factores de riesgo están algunas conductas sexuales (alta paridad, inicio temprano de relaciones sexuales, número de parejas sexuales) y la infección por virus de papiloma Humano.

El objetivo del presente estudio fue de Conocer los factores de riesgo en nuestra población asociados a lesiones escamosas intraepiteliales del cuello uterino en mujeres de 15-60 años que se hayan realizado su PAP en UCSF-la Laguna y UCSF- San José, pertenecientes al municipio la laguna Chalatenango, en el periodo de enero de 2010 a marzo 2018

Material y métodos. Se utilizo un diseño de casos y controles no apareados, utilizando fuentes primarias documentales.

Resultados. Se incluyo una muestra de 208 mujeres, 156 controles (citología negativa a LEI) y 52 casos (citología positiva a LEI independientemente del grado).

Prevalencia global de LEI del 25%: Bajo grado = 84.61% y alto grado = 15.39%. Los factores de riesgo identificados fueron: la edad al momento del diagnostico, la edad de inicio de relaciones sexuales (media 16 años); una paridad mayor de 3 hijos, no uso de anticonceptivos e infección por virus de Papiloma Humano.

Conclusión. La prevalencia de LEI en población del Municipio La Laguna Chalatenango es del 25%.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es una de las enfermedades de mayor prevalencia entre las mujeres y se considera uno de los más relevantes problemas de salud pública en Latinoamérica y el Caribe, y en general en todos los países en desarrollo donde se presenta el 85% de los casos nuevos, mientras que, en los países desarrollados, la incidencia del cáncer de cérvix ha disminuido significativamente en las últimas décadas. Esta disminución se ha debido a la implementación de una estructura sanitaria adecuada en prevención secundaria (1). Es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres en el mundo, con 83.200 nuevos casos y 35.680 muertes, de las cuales 31.712 se presentaron en Latino América y el Caribe. (1)

Según el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, entre el 50 y el 75% de los adultos sexualmente activos serán huéspedes del virus papiloma humano (VPH), en algún momento de sus vidas. A nivel mundial se estima que 291 millones de mujeres en el mundo son portadoras de VPH (2).

Debido a la infección producida por VPH, se pueden dar anormalidades cervicales del útero, y aun las de bajo grado pueden ser clínicamente detectables en el cribado tales como las Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) o CIN grado 1 (CIN1), las cuales generalmente son transitorias y se resuelven sin intervención dentro de 1-2 años. La mayoría (~ 90%) de las infecciones por VPH recientemente adquiridas se vuelven indetectables en 1 o 2 años (3).

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer los factores de riesgo en nuestra población asociados a lesiones escamosas intraepiteliales del cuello uterino en mujeres de 15-60 años que se hayan realizado su PAP en UCSF-la Laguna y UCSF- San José, pertenecientes al municipio la laguna Chalateno, en el periodo de enero de 2010 a marzo 2018

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales por la clasificación del sistema Bethesda obtenidos por PAP anual.
- Describir la distribución de las lesiones escamosas intraepiteliales según grupos de edad y otras variables sociodemográficas.
- Identificar los principales factores de riesgo para el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales.

MARCO TEÓRICO.

PREVALENCIA DEL CÁNCER CERVICO UTERINO.

ESTADO MUNDIAL DE LA SITUACIÓN.

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres. Se calcula que cada año ocurren 528 casos nuevos x 100.000 y 266 muertes x 100.000, de los cuales el 85% se presentan en países subdesarrollados (9).

El cáncer de cuello uterino es prevenible y curable si se dispone de modelos de atención en salud pertinentes para su intervención. Los programas que poseen una red de servicios estructurada, acceso al tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento; acciones de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, impactan positivamente la morbilidad y mortalidad por este cáncer (10)

Si no se detecta y se trata a tiempo, el cáncer cervical en la mayoría de casos es mortal. En los países en desarrollo los índices de mortalidad reportados son un promedio de 11,2 por cada 100.000 mujeres, con 9 de 10 de los casos (87%) ocurriendo en los países en desarrollo (9).

ESTADO DE LA SITUACIÓN EN EL SALVADOR

En El Salvador actualmente el registro Nacional de cáncer se encuentra en construcción. Se cuenta con el Diagnóstico Situacional del Cáncer en El Salvador, elaborado en marzo de 2015, el cual utilizo los datos del período 2009 a 2013 del Sistema Único de Información en Salud, en el Módulo de Morbi-mortalidad en Línea (SIMMOW), el cual incluye los casos de pacientes atendidos en la red de hospitales del MINSAL que aporó los siguientes datos: promedio de fallecidos por todas las causas fue de 9,765 por año; con un promedio de 7,087 egresos anuales por diagnósticos de cáncer, que equivale al 1.8% de todos los egresos a nivel nacional, que incluye cualquier otra enfermedad. Del total de egresos por cáncer en el período ya mencionado, fallecieron en promedio 720 pacientes por año, que representa el 10% del total de egresos por diagnósticos de cáncer; de estos en promedio, 415 egresos (58%) correspondieron al sexo femenino y 305 egresos (42%) al masculino (11).

Las principales causas de egresos por cáncer en mujeres son debidas a cáncer de cuello uterino (17%), seguido de mama (16%) y leucemias (8%). En los hombres, las principales causas de egresos por cáncer son debidas a estómago (15%), leucemias (14%) y linfomas (9%) (11).

El cáncer cervico uterino y de mama se presenta con la misma tendencia que describe la literatura internacional, incrementándose en la edad fértil desde los 25 años y su descenso posterior en los 65 años. (11)

CLASIFICACIONES

Entre las clasificaciones del cáncer de cuello uterino tenemos las siguientes:

La primera planteada y conocida como la Clasificación de Richard, desde los años 60 que las estratifica en:

- NIC I: Displasia ligera (células superficiales discarióticas).
- NIC II: Displasia moderada (células intermedias discarióticas)
- NIC III: Displasia severa y carcinoma in situ (células profundas discarióticas).

En 1988 surge la formulación de trabajo de Bethesda que fue modificada posteriormente en 1991 y agrupa estas lesiones en dos grandes grupos:

1. Lesión intraepitelial de bajo grado que incluye al papiloma virus humano (HPV) y a la displasia ligera (NIC I).
2. Lesión intraepitelial de alto grado que incluye a la displasia moderada (NIC II), a la displasia severa (NIC III) y carcinoma in situ (CIS) del Programa Nacional de detección precoz del cáncer cervico uterino (12).

DEFINICIONES

LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES

1. LEI de bajo grado

Lesión intraepitelial escamosa que representa la manifestación clínica y morfológica de la infección producida por el virus del HPV. Estas lesiones tienen un bajo riesgo de progresión a carcinoma (1).

Esta categoría incluye a las lesiones virales puras (ya sean planas y/o acuminadas) y las neoplasias intraepiteliales de tipo 1 (CIN 1), también llamadas displasias leves.

2. LEI de alto grado

Lesión intraepitelial escamosa con un significativo riesgo de desarrollar cáncer cervical, si no es tratada. Esta categoría incluye a las neoplasias intraepiteliales de tipo 2 (CIN 2), también llamadas displasias moderadas y a las neoplasias intraepiteliales de tipo 3 (CIN3) o displasias severas y/o carcinoma in situ.

3. Adenocarcinoma in situ (AIS)

Lesión intraepitelial que contiene epitelio glandular de apariencia maligna y conlleva un riesgo significativo de desarrollar un adenocarcinoma si no es tratado. También se la denomina lesión intraepitelial glandular de alto grado (HG-CGIN). No se reconocen otras lesiones precursoras del adenocarcinoma invasor del cuello uterino. (12)

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

PARIDAD ELEVADA

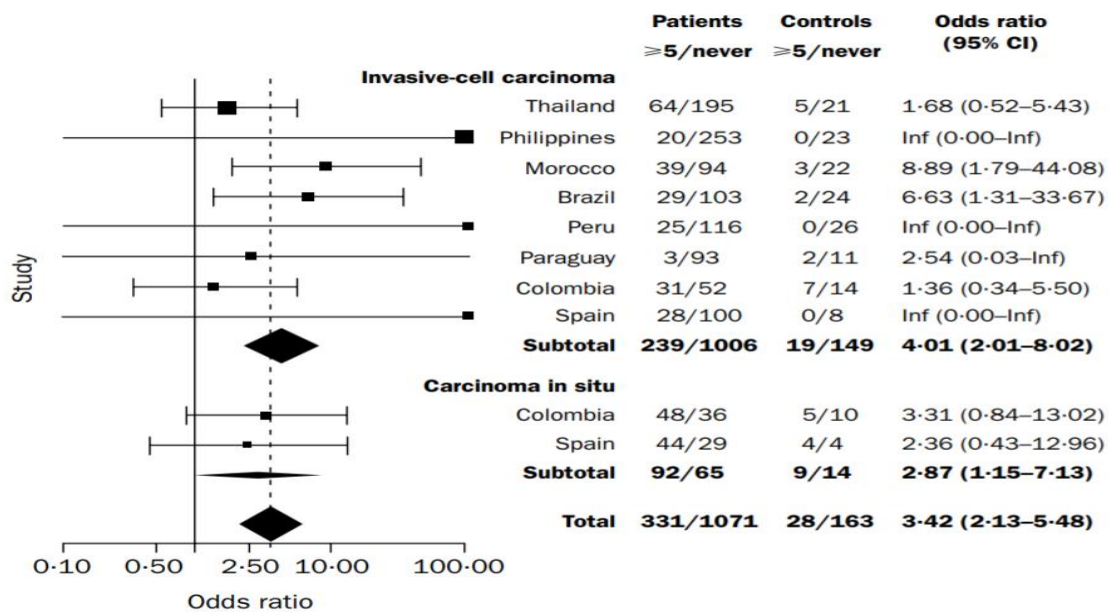
La evidencia científica sugiere que las mujeres con tres o cuatro embarazos de término tenían un riesgo 2,6 veces más alto de aparición de cáncer cervico uterino que aquellas que nunca habían dado a luz; las mujeres con siete partos o más, presentaron un riesgo 3,8 veces mayor. El motivo fisiológico de esta asociación está poco claro; las posibilidades incluyen factores hormonales vinculados al embarazo o traumatismo cervical asociado con el parto. (13)

EL USO PROLONGADO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

Otro factor de riesgo sugerido por la evidencia científica es el uso a largo plazo (más de 5 años) de los anticonceptivos orales, aumentando la probabilidad hasta tres veces más el riesgo de cáncer cervico uterino en las mujeres infectadas con el VPH, con un OR 3.42 (IC 95% 2.13–5.48); $p < 0.001$ (14), ver grafica 1.

Frente a estos datos y esperando los resultados de varios estudios actualmente en marcha, en vista del conflicto entre ambos factores de riesgo: alta paridad versus uso a largo plazo de anticonceptivos orales, la OMS convocó una reunión de expertos para dilucidar

recomendaciones, los cuales publicaron que se oponen a cambiar la práctica de prescribir anticonceptivos orales, ya que valoraron que el riesgo de mortalidad materna por la falta de uso de anticonceptivos sobrepasaría ampliamente cualquier riesgo adicional de cáncer cervico uterino para la mayoría de las mujeres (14) y siempre proponen que se mantengan los servicios de detección temprana, sobre todo en esta población de alto riesgo.



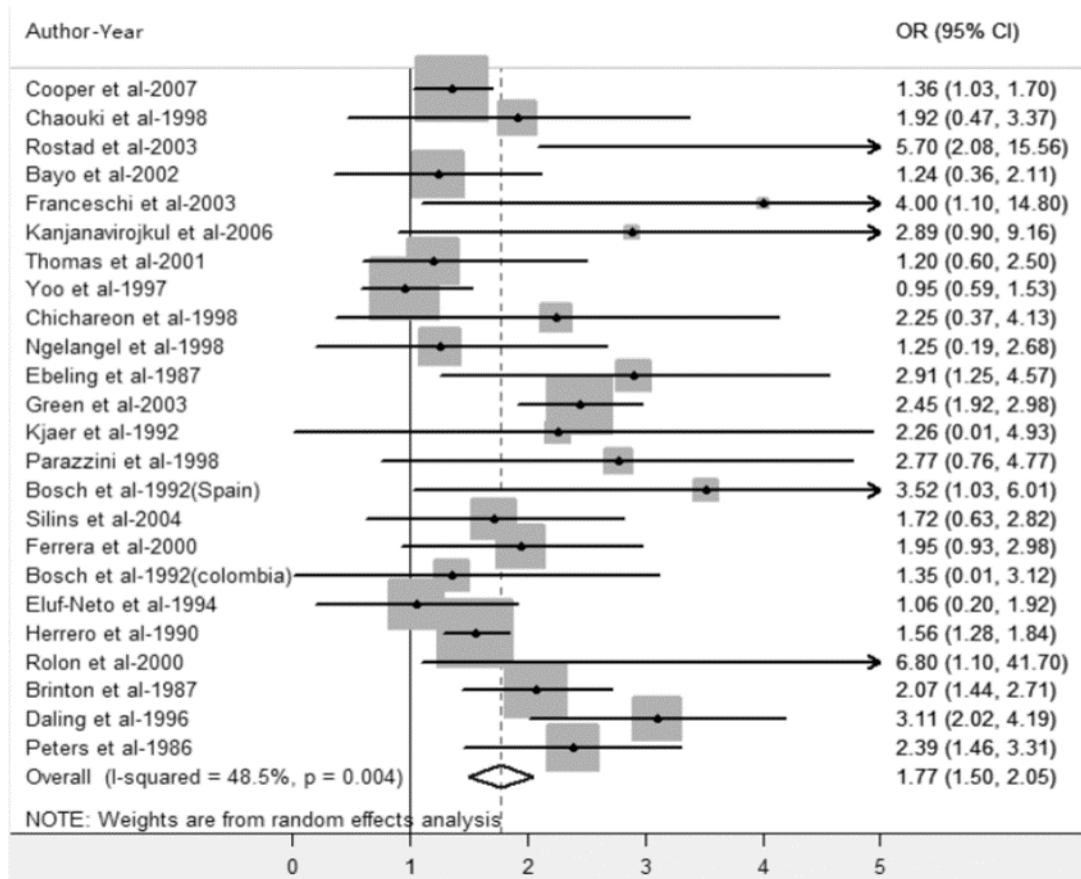
Grafica 1. Globograma del estudio de Moreno donde establece la relación entre el uso de anticonceptivos orales y la presencia de cáncer cervico uterino (14).

CONDUCTAS SEXUALES DE RIESGO

Las conductas como el no uso de condón, el inicio temprano de relaciones sexuales, el número de parejas sexuales y el consumo de alcohol previo a las relaciones sexuales, constituyen factores de riesgo para la transmisión de infecciones de transmisión sexual (ITS), incluyendo el riesgo de transmisión del VPH (15), el cual ya se ha mencionado que es considerado una causa necesaria para el desarrollo de cancer cervico uterino (16, 17).

Número de compañeros sexuales.

Una revisión sistemática nos da evidencia científica de la existencia de una relación entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales en forma global con un OR 1.77 (IC 95% 1.50-2.05) (18). Ver grafica 2.



Grafica 2. Relación de número de parejas sexuales y CA de cérvix. (18)

Y desglosado por número de parejas:

- 2-3 parejas: OR de 1.61 (IC 95% 1.33-1.88)
- 3.1 a 5 parejas: OR de 2.01 (IC 95% 1.48-2.55)
- Más de 5 parejas: 2.40 (IC 95% 1.95-2.85) (18)

Edad del primer coito.

El inicio temprano de las relaciones sexuales implica en muchos casos la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cervico uterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos y, de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 4.0 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años. (19)

CONSUMO DE TABACO

La asociación del consumo de tabaco y cáncer cervical está explicada por diversos mecanismos moleculares como el daño directo de la nicotina al ADN y reacciones causadas por hidrocarburos policíclicos aromáticos. Esto sumado a los efectos de la exposición a largo plazo a la nicotina que afecta la proliferación celular, inhibe la apoptosis y estimula el factor de crecimiento endotelial vascular, hacen que el consumo de tabaco contribuya al desarrollo de cáncer cervical (20)

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Desde hace más de 100 años se ha considerado que el cáncer cervical tiene una causa infecciosa. Posteriormente se demostró que los virus del papiloma humano VPH (HPV, por su sigla en inglés Human Papilloma Virus) contribuyen directamente en la carcinogénesis (15,16,17).

En la mayoría de los estudios que se han hecho a nivel mundial podemos observar la persistencia del tipo VPH 16 en casi todas las lesiones neoplásicas. Aproximadamente en el 50 – 80% de estos tumores se encuentra el VPH tipo 16 y en el 14 – 20% el tipo 18; otras de estas lesiones son ocasionadas por otros genotipos de alto riesgo, tales como los 31, 33, 35, 45 y 58. (16)

CONOCIMIENTO DE LA POBLACIÓN SOBRE EL VPH

El 90 % de las mujeres no sabe lo que es el VPH, del 10% que tiene conocimiento menciona que es contagiosa, se transmite sexualmente, que produce cáncer de cuello uterino y que existen vacunas para prevenirlo.

Los datos de los estudios sobre la distribución de las mujeres que tienen conocimiento sobre el examen de PAP son los siguientes:

Que el 90 % de las mujeres, ha escuchado hablar del PAP, pero la mayoría desconoce para qué sirve; el 27% de las que conocen lo relaciona con la detección temprana del Ca de cérvix; sin embargo, el 73% dice que se realiza por la necesidad de conocer su estado de salud o prevenir enfermedades, sin asociarlo al Ca de cérvix. Y un 55%, menciona que el examen se debe realizar cada año (21).

DIAGNÓSTICO Y TAMIZAJE.

La biopsia de la lesión cervical es el estándar de oro en el diagnóstico final. Ella nos va a reportar el grado de la alteración celular del tejido, y una vez confirmado el diagnóstico por histopatología se deberá realizar un tratamiento específico y llevar posteriormente controles periódicos a corto y a largo plazo.

La detección o tamizaje en forma de prevención y diagnóstico inicial de las lesiones tempranas precursoras del cáncer se realiza con la interpretación del frotis o citología del cuello del útero con tinción de Papanicolaou, que se basa en identificar la presencia de células anormales y que por muchos aspectos es considerado la prueba ideal de tamizaje, ya que gracias a él disminuyó la incidencia de mortalidad por cáncer cervicouterino al ser aplicado a nivel mundial. En los Estados Unidos se aprobó el uso de preparados con base líquida de células cervico uterinas para disminuir al mínimo el riesgo de errores en la interpretación de la prueba convencional de Papanicolaou (descrita por Georges Papanicolau en 1948), así como la aplicación de otras pruebas coadyuvantes. (22)

PROCEDIMIENTOS DE LA CITOLOGÍA CERVICAL COMO TAMIZAJE DE CÁNCER CERVICO UTERINO.

El tamizaje basado en citología cervico uterina ha reducido la mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países desarrollados. Esto no se ha visto en los países en vías de desarrollo y las razones de esta falta de impacto se han hipotetizado las limitaciones socioeconómicas, los problemas en la organización de los programas de tamizaje que presentan baja cobertura de la población en riesgo, la calidad en la toma y lectura de la citología, el acceso oportuno a la confirmación diagnóstica y el tratamiento, y la calidad del tratamiento, entre otros (22).

El proceso de la citología cervical consiste en la obtención de células del endocérvix y exocérvix, las cuales se extienden en un portaobjetos, se aplica la técnica de tinción de Papanicolaou y la observación al microscopio de la muestra para interpretar los cambios o alteraciones en la morfología de las células.

La eficacia de este programa, en términos generales, se centra en tres puntos: detección oportuna de las lesiones precursoras, su tratamiento y su vigilancia epidemiológica.

Entre los objetivos que un programa de detección temprana de CA cervico uterino debe cumplir están:

1. Conocimiento y aceptación del programa por las mujeres. Esto implica que las mujeres acudan de una manera regular a realizarse la prueba y no esperen a tener sintomatología, ya que, en esos casos, el objetivo del programa que es prevención se ha perdido.
2. Toma de muestra adecuada. Este factor es de gran importancia, por lo que se hace necesario que el personal encargado de realizar las pruebas esté capacitado adecuadamente para que la muestra contenga la cantidad y calidad de células suficientes para poder ser valorada, de no ser así los resultados de la prueba no son confiables, como ya se describió previamente.
3. Fijación y tinción de calidad, para evitar la aparición de artefactos que pudieran interferir con las lecturas.

4. Interpretación adecuada de las laminillas por personal que esté en constante capacitación y que siga un control de calidad.

A nivel mundial se ha podido determinar, que dos terceras partes de los falsos negativos son resultados de errores en la calidad de las muestras y la otra tercera parte es resultado de errores en la interpretación. (23)

La sensibilidad y especificidad de dicha prueba se ve afectada principalmente por dos errores que son: los que se cometen durante la obtención, extendido y fijación de las células, y los acontecidos durante la tinción, observación, interpretación y diagnóstico citológico, por lo que muchas autoridades sanitarias han elaborado las guías o protocolos de toma de la muestra para homogenizar los procedimientos.

Un parámetro importante en la toma de citología es el extendido exocervical en el portaobjetos. El método correcto es que se realice con movimientos lineales (longitudinales). Se han establecido parámetros de evaluación del extendido utilizando las siguientes categorías de reporte:

- Satisfactoria (con la especificación de si existen o no elementos de la zona de transformación).
- Insatisfactoria para evaluación (cuando el espécimen no se encuentra identificado, la laminilla está rota o existen elementos que impiden su interpretación, como sangre o inflamación).

Este sistema de reporte establece los criterios mínimos de celularidad y visibilidad, tanto glandular como escamosa, y subraya la importancia de las células endocervicales o de la zona de transformación como indicador principal para la calidad de la toma de la muestra. Con ello deja en otro rango los elementos celulares del exocérvix (células escamosas), puesto que éstas no califican para decidir si la muestra es satisfactoria para evaluación y únicamente se refiere a indicadores de calidad, entre los que destacan celularidad mínima (8000 a 12 000 células escamosas) y visibilidad de las mismas (mínimo 25 % de células escamosas sobrepuestas) (24).

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DE CUELLO UTERINO LESIONES ESCAMOSAS

1 - LEI de bajo grado: (Diagnóstico histológico por biopsia)

Estas presentan una regresión del 60-70% (el 91% en adolescentes), y el 13% progresa a LEI de alto grado. El VPH 16 es el genotipo más frecuentemente asociado.

En gestantes con LEI de bajo grado (26,3%) se aconseja control sin tratamiento.

a. Con correlación colpo-cito-histológica

Dos opciones:

- Control cada 6 meses con citología y colposcopia. Si persiste la lesión luego de 2 años se considera persistente. Se recomienda seguimiento y eventual tratamiento.
- Tratamiento ante la presencia de factores de riesgo
- Imposibilidad de seguimiento.
- Pacientes mayores de 35 años.
- Tabaquismo.
- Compromiso inmunológico: trasplantadas, VIH +, corticoterapia, etc

El tratamiento será destructivo local con cauterización química, crioterapia o electrofulguración con radiofrecuencia. En caso de pacientes añosas con colposcopia inadecuada se prefiere un procedimiento ablativo con LEEP (procedimiento de escisión electro-quirúrgica en asa).

b. Sin correlación cito-colpo-histológica y con sospecha de mayor lesión

Deberá efectuarse una revisión de todos los hallazgos y luego optar por un procedimiento escisional para asegurar el diagnóstico histológico, excepto en adolescentes o menores a 21 años en las que se prefiere el seguimiento estricto cada 6 meses por la alta tasa de regresión.

2 - LEI de alto grado: (por diagnóstico histológico)

Las posibilidades evolutivas son:

CIN 2: Regresión: 43% Persistencia: 35% Progresión: 22%

CIN 3: Regresión: 32% Persistencia: 56% Progresión: 14%

En un 75% de las lesiones se comprueba asociación con tipos virales de VPH 16, 18, 31, 33 y 58.

a. Con Colposcopia adecuada y evaluación normal del conducto endocervical (LEC o cepillado)

Se recomienda un procedimiento diagnóstico escisional de la Z de T (LLETZ).

b. Con colposcopia inadecuada y/o penetración de la lesión en el conducto endocervical y/o evaluación endocervical positiva y/o LEI de alto grado recurrente.

Se efectuará un procedimiento diagnóstico escisional con un Cono Leep o Cono a bisturí frío y posterior LEC en el mismo acto quirúrgico.

En el 7% de los casos puede existir un Cáncer infiltrante Oculto en el Cono.

El compromiso de los márgenes se considera un factor de riesgo de persistencia/recurrencia que se constata en el 10-33 % de los casos. Con márgenes comprometidos con LEI de alto grado en las secciones laterales o en vértice del cono o con LEC (+), se contemplan dos opciones:

- Seguimiento con citología + colposcopia + LEC o cepillado cada 6 meses, o en caso de disponerlo, test de VPH.
- Nuevo procedimiento escisional (re-conización con LEEP, bisturí frío o histerectomía total).

La histerectomía no es aceptada como primera elección de tratamiento del LEI de alto grado.

Se indica luego de una conización diagnóstica en casos seleccionados: recurrencia, persistencia con re-conización no factible, imposibilidad de seguimiento, patología asociada o por demanda especial de la paciente. Hay que tener presente que en un 60-90% de las histerectomías post cono por compromiso de márgenes no se halla enfermedad residual en la pieza. En embarazadas con SIL de alto grado: No se requiere tratamiento específico durante la gestación. Sólo evaluación con citología y colposcopia cada 12

semanas. Reevaluar con citología y colposcopia no antes de 6 semanas posterior al parto/cesárea.

En adolescentes con LEI de alto grado (**CIN2**), colposcopia adecuada y **posibilidad de seguimiento estricto**, puede optarse por la observación, dada la alta tasa de regresión. De ser factible, la determinación de p16 por inmunohistoquímica es un método útil para la confirmación de LEI de alto grado. Con factores de riesgo y en caso de persistencia se efectuará la ablación con LEEP.

Con LEI de alto grado (CIN2/3), colposcopia inadecuada o difícil seguimiento se recomienda procedimiento escisional diagnóstico. (25)

Tratamiento según Ministerio de Salud de El Salvador

En general el cáncer epidermoide de cérvix y el adenocarcinoma del cérvix tienen básicamente el mismo tratamiento y dependerá del estadio.

Existen básicamente tres modalidades de tratamiento utilizados para el cáncer invasivo de cérvix, estas son: Radioterapia. Cirugía, Quimioterapia o combinaciones de estas.

De manera general las alternativas de tratamiento pueden resumirse como sigue:

A- Enfermedad temprana.

I- Estadio I A1 el tratamiento es: histerectomía con vaginectomía parcial.

II- Estadíos IA2, IB1 o II A (invasión temprana de vagina), con tumor < 4 cm.

Las opciones de tratamiento:

a) Histerectomía Radical (HAR) Más Linfadenectomía Pélvica Bilateral (LPB)

Y/o

b) Radioterapia Completa (Teleterapia más Braquiterapia)

B- Enfermedad avanzada local y regional. Tumor > 4 cm, en estadio IB2 y IIB en adelante, invasión al tercio medio e inferior de la vagina, invasión parametrial.

Las opciones de tratamiento son:

a) Quimioterapia Neoadyuvante

b) Radioterapia Completa

c) Histerectomía abdominal Radical con o sin linfadenectomía pélvica bilateral.

d) Quimioterapia más Radioterapia concomitante.

Siempre un tratamiento personalizado. (26)

SEGUIMIENTO MÁS APROPIADO PARA UNA LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO

La conducta más apropiada para el manejo de las LEI de bajo grado es el seguimiento dada su elevada tasa de regresión espontánea (90% a los 3 años en mujeres jóvenes y 60% en mujeres en edad reproductiva).

No requiere tratamiento, especialmente en mujeres jóvenes < 30 años. **Preferible**

Su diagnóstico en muestra endocervical citológica o histológica, no modifica la conducta cuando existe correlación colpo-cito-histológica (CCH).

El seguimiento es cito-colposcópico semestral por 2 años, re-evaluar la lesión cumplido ese plazo para determinar conducta. De contar con test molecular es recomendable realizarlo cada 12 meses en población de más de 30 años.

La tipificación viral no tiene ningún rol en la decisión de terapéutica vs seguimiento.

En pacientes de menos de 30 años, la prueba de VPH no es recomendable por su elevada tasa de positividad (86%), lo cual le resta especificidad para el diagnóstico de lesión precursora. (16)

DISEÑO METODOLOGICO

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Se utilizó un diseño Observacional analítico de casos y controles no apareados.

Se definió al Grupo casos: como todas las pacientes con citología positiva a lesiones intraepiteliales positivos indiferente del grado

Y se definió al Grupo control: como todas las pacientes con citología negativa a lesiones intraepiteliales.

PERIODO DE INVESTIGACIÓN

Enero de 2010 a marzo 2018.

POBLACIÓN

Universo:

Todas las mujeres que se someten a tamizaje con citología para cáncer de cérvix.

Población de estudio:

Todas las mujeres entre 15-60 años pertenecientes al municipio de La Laguna, que se realizaron su PAP en la UCSF-La Laguna y UCSF- San José La Laguna, desde enero de 2010 a marzo 2018.

Muestra.

a. Tamaño de muestra

Para la obtención del tamaño de muestra se utilizó el software estadístico libre openepi.com para estudios de casos y controles no apareados con los siguientes datos:

Con un nivel de confianza para una hipótesis bilateral del 95%

Una potencia o % de probabilidad de detección del 80%

Razón de 3 controles por 1 caso

Con una proporción hipotética esperada del 20%

Utilizando el dato para multiparidad de más de 3 a 4 hijos de OR de 2.6 y 3 controles por cada caso.

Obtuvimos los siguientes tamaños de muestra:

Según formula de Kelsey: 52 casos y 156 controles, con un total de 208 mujeres

Según fórmula de Fleiss: 55 casos y 164 controles, con un total de 219

Según fórmula de Fleiss con corrección: 62 casos y 184 controles con un total de 246.

Para efectos de nuestro trabajo, utilizaremos los resultados de Kelsey.

b. Muestreo

Realizamos un muestreo de casos consecutivos, iniciando con el grupo casos hasta alcanzar el tamaño de muestra, excluyendo los casos repetidos de la misma paciente y luego nuevamente con los controles, desde enero 2010 a marzo 2018 con casos consecutivos hasta alcanzar el tamaño de muestra.

Criterios de inclusión:

- Mujeres que se tomaron la citología cervico uterina desde enero de 2010 hasta marzo 2018, en UCSF- La Laguna y UCSF- San José La Laguna.
- Mujeres comprendidas entre las edades de 15-60 años.
- Mujeres con resultado de PAP legibles y existentes en los expedientes
- Mujeres residentes del Municipio de La Laguna, Chalatenango.

Criterios de exclusión:

- Las citologías consideradas como no satisfactorias

VARIABLES DE ESTUDIO.

VARIABLE DEPENDIENTE

Presencia o no de lesiones escamosas intraepiteliales.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Paridad, método de planificación, tiempo de uso anticonceptivos orales, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, VPH, tabaquismo.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR O DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALAS	INSTRUMENTO
LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES	Cambios de las células del cuello uterino que son precursoras del cáncer, antes de que empiecen a causar síntomas	Cualitativa dicotómica	Presencia de LIE el cual en el reporte citológico se expresa como malignidad, el cual será LIE si conformando el grupo casos y no malignidad será LIE no, conformando el grupo control	LIE Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Reporte de citología en el Expediente clínico
EDAD	Tiempo desde el nacimiento hasta la toma de citología	Cuantitativa continua	Edad en años registrada en el expediente	Años	Expediente clínico Tomando la fecha de nacimiento escrita en el expediente
UBICACIÓN GEOGRÁFICA	Lugar donde habita según la localización de la vivienda en relación a la urbanidad, durante el periodo de estudio.	Cualitativa dicotómica	Urbano dentro del casco urbano. Rural fuera del casco urbano	Urbana Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Rural Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Expediente clínico

INICIO DE VIDA SEXUAL	Es la edad en la que se da la primera relación sexual.	Cuantitativa continua	Edad cronológica al momento de la primera relación sexual.	Edad en años	Expediente clínico, entrevista inicial
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	Es el número de compañeros sexuales en total, hasta el momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Número de parejas sexuales al momento del estudio.	Número de parejas sexuales	Expediente clínico
PARIDAD	Es el número de gestaciones que la paciente ha tenido, además resume el desenlace de estos.	Cuantitativa discreta	Fórmula obstétrica	G P P A V	Expediente clínico
MÉTODOS DE PLANIFICACIÓN	Son aquellos que se utilizan para impedir la capacidad reproductiva de un individuo o una pareja en forma temporal.	Cualitativa dicotómica	Método de planificación que la paciente utilizaba al momento de la citología	No usaba Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Orales Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inyectables Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> DIU Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Otros_____	Expediente clínico
TIEMPO DE USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES	Tiempo total en la vida de la paciente que ha consumido anticonceptivos orales, indiferente de	Cuantitativa continua	El tiempo en años del uso de los anticonceptivos orales	Años de uso	Expediente clínico

	la estrogenicidad				
TABACO	Consumo de tabaco en algún momento de su vida.	Cuantitativa dicotómica	Paciente que ha consumido tabaco en algún momento de su vida hasta la fecha de realización de PAP	Tabaco Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Expediente clínico
VPH	Presencia del Virus del Papiloma humano en el frotis	Cuantitativa dicotómica	Reportado como positivo a presencia de VPH en el resultado de la citología	VPH si VPH no	Boleta de resultado de la citología

FUENTES DE INFORMACIÓN

Se utilizaron dos tipos de Fuentes Primarias, ambos con datos secundarios:

- a. Libro de anotación de las citologías realizadas: Se solicitó al jefe de enfermería el préstamo del libro de anotación de las citologías, a partir del cual se anotarón los nombres de las pacientes que se las realizaron para el consecuente préstamo del expediente clínico.
- b. Expedientes clínicos: de donde se extrajeron los datos de la citología última realizada. Si la paciente tiene varias citologías y todas fueron negativas, se tomó como control. Si la paciente tiene entre sus citologías una positiva desde el inicio de sus tomas de citología, se tomó como caso.

Además, se tomarán desde el expediente las variables ya previamente especificadas.

TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN:

Revisión de expedientes o documentos fuentes primarios con datos secundarios.

MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD:

Inicialmente se tomaron los nombres de las pacientes debido a que es la única forma de identificar los expedientes (es lo escrito en el libro de citologías), una vez identificado el expediente, en el formulario de recolección de datos, el nombre se transformara a un número codificado, disociando los datos ya recolectados de la identidad del paciente. El código sirvió solo para casos en los cuales hubo incongruencia en el dato obtenido o fue ilegible y hubo necesidad de revisarlo nuevamente.

En el procesamiento de datos, no se pudo identificar a ninguna persona con los datos recabados, al igual que en el informe final.

El formulario de recolección de datos y las bases de datos pueden ser verificables por personas externas, como el procesador estadístico, pero no puede identificar a las personas con su identidad.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Los datos recolectados de expedientes clínicos fueron transcritos a la hoja recolectora de datos la cual fue transcrita a su vez a una hoja de Excel®, donde se recolecto toda la información necesaria para responder a las variables. Los datos se procesaron en el software estadístico SPSS versión 24 de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina UES.

a. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Se utilizo estadística descriptiva para presentar los resultados del estudio de la siguiente forma:

- Se inicia calculando la prevalencia de positividad a LEI a través de la formula de relación de pacientes positivas sobre el total de pacientes a quienes se necesitó revisar/citologías realizadas.
- Además, se hará exposición descriptiva de las variables socio demográficas de ambos grupos: el grupo casos y grupo controles.

b. *ESTADÍSTICA INFERENCIAL:*

Se trabajó con las siguientes hipótesis bilaterales:

1. Ho= Tener una pareja sexual o más de dos parejas sexuales es igual el riesgo de aparición de lesiones intraepitelial cervical.
Ha= Tener una pareja sexual o más de dos parejas sexuales no es igual el riesgo de aparición de lesiones intraepitelial cervical
2. Ho= La utilización de anticonceptivos orales por menos de cinco años o por más de cinco años, es igual el riesgo para la aparición de lesiones intrapiteliales cervicales.
Ha= La utilización de anticonceptivos orales por menos de cinco años o por más de cinco años, no es igual el riesgo para la aparición de lesiones intrapiteliales cervicales
3. Ho= Tener menos de tres hijos o más de tres, es igual el riesgo para la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales
Ha= Tener menos de tres hijos o más de tres, no es igual el riesgo para la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales
4. Ho= Fumar tabaco o no hacerlo, es igual para la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales.
Ha= Fumar tabaco o no hacerlo, no es igual para la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales
5. Ho= Haber iniciado tempranamente (menor de 20 años) o tardíamente la vida sexual es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales
Ha= Haber iniciado tempranamente (menor de 20 años) o tardíamente la vida sexual no es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales
6. Ho= La presencia de VPH o no presencia de VPH es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

Ha= La presencia de VPH o no presencia de VPH no es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

7. Ho= el método de planificación familiar es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

Ha= el método de planificación familiar no es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

Para efectos de esta investigación se trabajó con un nivel de significancia estadística de 0.05 para la aceptación o rechazo de la hipótesis nula.

Se hizo análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo:

Univariado: Para variables cualitativas se utilizó el test de comprobación de hipótesis de chi cuadrado. Se midió la magnitud del efecto utilizando OR y su respectivo Intervalo de confianza en las variables dicotómicas. También se hará análisis multivariado con regresión lineal para las variables cualitativas que tengan significancia en el análisis univariado para ser introducidos en el modelo.

Y para variables cuantitativas se utilizará la diferencia de medias en caso que los datos sean normales o si no son normales, se utilizara una prueba no paramétrica de U Mann Whitney.

RESULTADOS

Objetivo General: Conocer los factores de riesgo en nuestra población asociados a lesiones escamosas intraepiteliales del cuello uterino en mujeres de 15-60 años que se hayan realizado su PAP en UCSF-la Laguna y UCSF- San José, pertenecientes al municipio la laguna Chalateno, en el periodo de enero de 2010 a marzo 2018

CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS

Se incluyó un total de 208 mujeres.

El 54.8% (114 mujeres) provenían del área urbana, y el resto 45.2% (94 mujeres) del área rural.

La mediana de edad global fue de 31 años (rangos desde 15 hasta 60 años), ver tabla 1.

Tabla 1. Edades de las mujeres en área urbana y rural.

Edad (Valores normales)	Media y Desviación estándar	Mediana y rangos	P entre urbano y rural
Mujeres área urbana (N= 114)	32.55 años (DS \pm 9.737)	30 años (15 a 60 años)	0.106*
Mujeres área rural (N= 94)	35.30 años (DS \pm 11.631)	33 años (16 a 59 años)	
Global	33.79 años (Desviación estándar de \pm 10.697)	31 años (15 a 60)	

* por prueba de Mann Whitney

Objetivo específico 1. Conocer la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales por la clasificación del sistema Bethesda obtenidos por PAP anual.

Prevalencia de LEI

Se encontró una tasa global de prevalencia de LEI del 25% (52 mujeres):

De bajo grado 44 mujeres = 84.61%

De alto grado 8 mujeres= 15.39%.

Objetivo específico 2. Describir la distribución de las lesiones escamosas intraepiteliales según grupos de edad y otras variables socio demográficas.

- a. Según grupo de edades: se observó una mayor frecuencia de lesiones a partir de los 30 años de edad para ambos tipos, ver tabla 2.

Tabla 2. Distribución de la frecuencia y porcentajes de lesiones según Bethesda y según grupo de edad.

Rangos de edad	Tipo LEI		Total
	bajo grado	alto grado	
menor de 20	1 (2.27%)	0	1
de 20 a 30	3 (6.82%)	0	3
de 30 a 40	11(25%)	3 (37.5%)	14
de 40 a 50	15 (34.09%)	2 (25%)	17
de 50 a 60	13 (29.55%)	3 (37.5%)	16
mayor de 60	1 (2.27%)	0	1
Total	44 (100%)	8 (100%)	52
Media de edad en años (DS)	43.25 (± 11.003)	44.38 (±9.942)	
Mediana de edad en años (rangos)	43 (17-60)	44 (33-59)	

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la distribución de las edades entre bajo grado y alto grado ($p= 0.911$) con prueba de datos no paramétricos de U Mann Whitney.

- b. Según área geográfica: Observamos que hay una mayor frecuencia de LEI de alto grado en el área rural, diferencia que es estadísticamente significativa: $p= 0.000$, con un Odds ratio de 0.263 (IC 95% 0.134-0.515), ver tabla 3.

Tabla 3. Distribución según grado LEI de Bethesda y área geográfica de habitación.

Área geográfica de habitación	Tipo LEI		Total
	bajo grado	alto grado	
Urbano	14 (87.5%)	2 (12.5%)	16
Rural	30 (83.33%)	6 (16.66%)	36
Total	44	8	52

Objetivo 3. Identificar los principales factores de riesgo para el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales.

Para variables categóricas: En análisis univariado, se encontró que la ubicación geográfica (urbano y rural), y la infección por VPH tenían relación estadísticamente significativa con la presencia de LEI, por lo que entraron al modelo multivariado, permaneciendo asociadas estadísticamente con la presencia de LEI, ver tabla 4.

En análisis de variables cuantitativas, la edad actual, la edad de inicio de relaciones sexuales y la paridad también estuvieron asociadas estadísticamente con la presencia de LEI, ver tabla 4.

Tabla 4. Factores de riesgo de presentación de LEI en análisis univariado y multivariado

Variable	LEI positivo (casos) N= 52	LEI negativo (controles) N= 156	Análisis univariado	Análisis multivariado
Edad actual media y rangos	43 (17 a 60)	29 (15-60)	0.000*	NA
Edad de inicio de relaciones sexuales, media y rangos	16 (13-22)	17 (12-22)	0.012*	NA
Edad de inicio relaciones sexuales menor de 20 años mayor de 20 años	46 6	137 19	1.000	NA

Paridad, media y rangos	3 (0 a 14)	1.50 (0-8)	0.000	NA
Tener más de 3 hijos				
Si	22	12	0.000	0.000*
No	30	144		
Número de parejas sexuales, media y rangos	2 (1-7)	2 (1-5)	0.408*	NA
Ubicación geográfica				
Urbano	16	98	0.000*	0.021*
Rural	36	58		
Tabaco				
Si	4	8	0.500 [¥]	NA
No	48	148		
Uso de cualquier método anticonceptivo				
Si	25	128	0.000*	0.081
No	27	28		
Uso de estrógenos				
Si	7	22	1.000 [¥]	NA
No	45	134		
Uso de cualquier método anticonceptivo				
ACO	2	11	0.116	NA
Yadel	0	1		
Trimestral	17	104		
Mensual	4	11		
DIU	2	1		
Uso de ACO por más de 5 años				
Si	1	0	No procesable	NA
No	0	0		
Infección VPH				
Si	31	7	0.0000	0.000
No	21	149	OR= 31.422 (IC 95% 12.289- 80.345)	

*Prueba U de Mann-Whitney para no paramétricas

¥ Variables categóricas que ya no entraron al modelo multivariado

Encontrando que el habitar en área rural es un factor de riesgo de LEI, exploramos algunas condiciones socios demográficas y clínicas para ver diferencias entre estas y ser de área rural o urbana y ver si juega un papel de factor confusor en la aparición de LEI.

Y encontramos que la paridad y el uso de cualquier método anticonceptivo también era diferente entre ser del área urbana o rural de la siguiente forma, ver tabla 5.

Características	Mujeres área urbana (N= 114)	Mujeres área rural (N= 94)	P
Edad de inicio de relaciones sexuales Media (DS) Mediana (rangos)	16.85 (DS± 2.167) 17 (12 a 22)	16.68 (DS± 1.963) 16 (13 a 21)	0.653*
Paridad Media (DS) Mediana (rangos)	1.89 (DS± 1.258) 2 (0 a 7)	2.80 (DS± 2.448) 2 (0 a 14)	0.013*
Número de parejas sexuales Media (DS) Mediana (rangos)	2.03 (DS± 0.792) 2 (1 a 4)	2.27 (DS± 1.288) 2 (1 a 7)	0.511
Uso de anticonceptivos No ACO Mensual Trimestral DIU Yadal	25 (21.92%) 5 11 73 0 0	30 (31.91%) 8 4 48 3 1	0.038
Infección VPH Si No	14 100	24 70	0.019
Tabaquismo Si No	5 109	7 87	0.384

* Prueba de Mann Whitney

Por lo que se concluyó en las hipótesis de trabajo:

1. Ho= Tener una pareja sexual o más de dos parejas sexuales es igual el riesgo de aparición de lesiones intraepitelial cervical.

Se acepta la hipótesis nula ($p=0.408$)

2. Ho= La utilización de anticonceptivos orales por menos de cinco años o por más de cinco años, es igual el riesgo para la aparición de lesiones intrapiteliales cervicales.

Hipótesis no procesable ya que solo 1 paciente había tomado ACO por más de 5 años.

3. Ho= Tener menos de tres hijos o más de tres, es igual el riesgo para la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales

Se rechaza la hipótesis nula ($p= 0.000$) y se acepta la hipótesis alterna:

Ha= Tener menos de tres hijos o más de tres, no es igual el riesgo para la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales con una disminución del riesgo de tener menos de tres hijos de OR= 0.114 (IC 95%= 0.051-0.254).

Esta hipótesis se reconfirmo a través de la comparación por variables cuantitativas de número real de hijos con prueba no paramétrica de U Mann Whitney, $p= 0.000$

4. Ho= Fumar tabaco o no hacerlo, es igual para la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales.

Se acepta la hipótesis nula ($p= 0.500$)

5. Ho= Haber iniciado tempranamente (menor de 20 años) o tardíamente la vida sexual es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

Usando el corte de 20 años, nos da como resultado $p=1.000$ lo que nos haría aceptar la hipótesis nula de igualdad.

Al quitar el punto de corte de 20, y comparar la distribución de las edades de inicio de relaciones sexuales de forma cuantitativa, observamos que si hay diferencias estadísticamente significativa $p=0.012$. Por lo que se rechaza la hipótesis nula de igualdad y se acepta la alterna retirando el punto de corte de 20 años así:

Ha= Haber iniciado tempranamente o tardíamente la vida sexual no es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

6. Ho= La presencia de VPH o no presencia de VPH es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

Se rechaza la hipótesis nula (análisis univariado $p= 0.000$ y multivariado $p=0.000$), aceptando la hipótesis alterna:

Ha= La presencia de VPH o no presencia de VPH no es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

7. Ho= el método de planificación familiar es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales

Se acepta la hipótesis nula de igualdad ($p=0.116$) entre métodos.

Para esta hipótesis se hizo otros análisis que no estaban preplanteados en el protocolo:

Ho=Usar cualquier método de planificación o no usar método de planificación es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales.

En análisis univariado se obtuvo un valor de $p= 0.000$ por lo que entro al modelo de análisis multivariado. Ya allí perdió el efecto dando una $p=0.081$, por lo que aceptamos la hipótesis nula de igualdad entre planificar o no planificar para LEI.

También se trató de buscar métodos con estrógenos y sin estrógenos

Ho=Usar método de planificación con estrógenos o usar método de planificación sin estrógenos es igual para la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales.

Aceptando la hipótesis nula de igualdad ($p=1.000$)

DISCUSION

Consideramos que en la presente investigación se alcanzaron los objetivos planteados, ya que al poseer una muestra representativa se pudo conocer la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) en la población estudiada y con el diseño utilizado pudimos cumplir con la identificación de los factores relacionados. De un total de 208 muestras de citología cervical PAP, 52 fueron positivas a LEI, dando una tasa global de prevalencia de LEI de 25%, con una distribución de 84.61% pertenecientes a LEI de Bajo grado y el 15.39% a LEI de Alto grado. Este dato es importante para la Salud Pública y la razón de la realización de la citología PAP como trazador temprano de las mujeres en riesgo. En nuestro caso, de 208 tamizadas, 8 corresponderían a ese grupo de alto riesgo que evolucionara a cáncer, y tampoco se puede descuidar a las restantes 44 que aunque la literatura diga que el LEI de bajo grado tiene menor riesgo de desarrollar cáncer, igualmente deben ser seguidas cuidadosamente y evitar la evolución a cáncer y así poder controlar los altos números de cáncer de cérvix actualmente vigentes en el país, a pesar de que por años ha sido el único cáncer que tiene un programa de atención primaria, tanto de despistaje como control a nivel país. Y esa fue nuestra razón de que nuestra tesis se centrara en este tema tan sensible como país, estando al alcance con una población urbano/rural y conocer sus factores de riesgo.

Pudimos observar que los 43 años es la edad pico para la presentación de estas lesiones, las cuales fueron similares tanto en las mujeres urbanas como rurales según el grado de Bethesda, pero si diferente en relación a las que no presentaban lesiones. Lo que puede reflejar que probablemente se necesitan alrededor de unos 20 años para que se manifieste

orgánicamente el impacto de los factores de riesgo, tomando como parámetro de inicio, la edad de inicio de relaciones sexuales. Este detalle necesitaría un estudio de otro tipo para poder conocer el tiempo de latencia de la enfermedad. Nuestro sitio de reclutamiento de los sujetos es una área que atiende también a población rural. Y si bien se reclutaron más pacientes del área urbana, se pudo ver que las LEI fueron más frecuentes en las mujeres del área rural casi el doble (69.2% área rural vs 30.8% área urbana). Considerar al área geográfica como tal como factor de riesgo para LEI sería asumir que hay condiciones ambientales que llevarían a su presencia, pero nosotros consideramos que es más bien, sus características sociales diferentes en el área rural contra la urbana las que pueden motivar esta diferencia. Y es así, que si bien no era un objetivo del estudio, comparamos actitudes y comportamientos sexuales entre ambas regiones, asumiéndolo como un factor confusor y si pudimos encontrar conductas diferentes como fueron el número de hijos (paridad), pero sobre todo, la presencia de infección de VPH, la cual mostro una magnitud del efecto no despreciable de un 60% de probabilidad diferente [OR= 0.408 (IC 95%=0.197-0844)]. El dato de uso o no uso de anticonceptivos como diferencias entre ambas poblaciones no podemos encontrar una explicación lógica de su relación con LEI, excepto la asociación de que su no uso se refleja en más paridad la cual si está relacionada.

Por lo que los principales factores de riesgo que se identificaron en este estudio fueron; la edad de inicio de relaciones sexuales con una edad media de 16 años, la paridad de más de 3 hijos, el no uso de anticonceptivos y la infección a VPH.

Con la edad de inicio de relaciones sexuales, nuestros datos concuerdan con la teoría en donde el riesgo de lesión intraepitelial es 4.0 veces mayor en mujeres que tienen su primer coito antes de los 17 años, esto se explica debido a que en la adolescencia los tejidos cervico uterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos y si existe un agente infeccioso el tiempo de exposición a este será mayor (19). Por lo que nosotros recomendamos que el punto de corte utilizado para futuras investigaciones en inicio temprano de relaciones sexuales sea 17 años si categorizan la variable. Se identificó una paridad media de 3 hijos en los casos positivos, lo cual también concordó con la evidencia

científica, que establece que las mujeres con una paridad mayor o igual 3 tienen un riesgo de 2.6 veces más alto en comparación con las que nunca habían dado a luz y las mujeres con una paridad mayor o igual 7 tiene un riesgo 3.8 veces mayor; esto se explica por factores hormonales vinculados al embarazo y traumatismos cervicales asociados al parto (13). Y por último, la presencia del virus del papiloma humano, datos que se reafirman con los estudios donde nos indican, la presencia del virus del papiloma humano en un 50% a 80% de las lesiones cervicales, el cual ya es considerado por la literatura mundial y la Organización Mundial de la Salud como un factor necesario y un factor biológico oncogénico (16), por lo que en las políticas sanitarias salvadoreñas, se debería prestar más atención a la infección por VPH.

En cuanto a otros factores de riesgo identificados en la literatura pero no ratificados con nuestros datos, tales como el número de parejas sexuales, el consumo de tabaco, el uso de anticonceptivos orales, no podemos encontrar una explicación que probablemente amerite un tipo de investigación específico. Pero si nos llama la atención observar el bajo número de mujeres que fuman en nuestra muestra.

En cuanto al uso de cualquier método anticonceptivo se observó en los casos positivos a LEI, 25 pacientes utilizan algún tipo de anticonceptivo de estos el que más se utilizó fue la inyección trimestral (acetato de medroxiprogesterona) con un total de 17 usuarias (68%) y solo 2 (8%) utilizaron anticonceptivos orales. La teoría evidencia que el uso prolongado de anticonceptivos orales por más de 5 años aumenta el riesgo 3 veces más a padecer cáncer cervico uterino que las usuarias que no lo utilizan. Nuestro estudio solo mostro que hay diferencias entre usar o no usar cualquier método anticonceptivo, pero fue un menor uso de anticonceptivos el relacionado con la presencia de LEI, por lo que es indirecto ya que el no utilizar ninguno expone a la paciente a otros factores de riesgo como una paridad elevada (14).

CONCLUSIONES

Por lo que mediante este estudio concluimos que:

- En la población del municipio de La Laguna, departamento de Chalatenango, la prevalencia encontrada de dicha enfermedad en la población estudiada fue de 25%, o sea, un total de 52 mujeres de 208.
- La edad temprana de inicio de relaciones sexuales menor a 17 años es un factor de riesgo de LEI.
- Otro factor de riesgo identificado en nuestra población fue una paridad mayor de 3 hijos.
- El no uso de anticonceptivos está asociado debido que predispone a una elevada paridad.
- La infección por VPH fue un factor de riesgo identificado.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda al Ministerio de Salud reforzar las capacitaciones a todo el personal de salud sobre prevención y pronta identificación del cáncer de cérvix, con énfasis en la presencia de infección por Virus del Papiloma Humano.
- Se recomienda al primer nivel de atención del Ministerio de Salud que es quien tiene el primer contacto con los pacientes, realizar búsqueda de manera activa a las mujeres que cumplan con los factores de riesgo identificados en el estudio y que no consulten, para poder realizar un diagnóstico y un posterior tratamiento de manera oportuna.

Además, brindar a la población campañas de educación enfocadas en el significado y el procedimiento de la toma de citologías cervico uterinas para así romper los tabús que tiene la población sobre este procedimiento y sobre los factores de riesgo modificables, educación sexual para las niñas en el inicio de su vida sexual y de métodos anticonceptivos.

- Se recomienda a la población en general colaborar de manera activa con los programas de prevención de cáncer de cérvix, con la asistencia y promoción de la toma de citologías cervico uterina y el cumplimiento de las citas que se brindan para lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno. Además, se recomienda tener mayor participación ciudadana en las sesiones educativas que las unidades de salud familiar comunitaria brinda para la prevención y detección del cáncer de cérvix.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud-Organización Panamericana de la Salud. Estrategia y plan de acción regionales sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino: informe final. CSP29/INF/4 21 de julio del 2017 http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=40471&Itemid=270&lang=en (último acceso: 27 abril de 2018).
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
3. Torres-Poveda K, Burguete-García AI, Bahena-Román M, Méndez-Martínez R, Zurita-Díaz MA, López-Estrada G, et al. Risk allelic load in Th2 and Th3 cytokines genes as biomarker of susceptibility to HPV-16 positive cervical cancer: a case control study. *BMC Cancer* 2016 May 24; 16:330
4. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, Rosen J, Chakhtoura N, Meric D, Dessy FJ, Datta SK, Descamps D, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccin* 2011 Dec; 7 (12):1343-58.
5. Moran Garcia RS, Quintero Soto ML. Cervical cancer in Mexico and importance of sex education for early prevention in young people and rural population. *Medwave* 2012 Ago;12(7): e5453 doi: 10.5867/medwave.2012.07.5453. Disponible en: www.medwave.cl/medios/medwave/Agosto2012/PDF1/medwave.2012.07.5453.pdf, accesado el 28 de abril del 2018.

6. Organización Panamericana de la Salud. Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cervicouterino (PATH). Disponible en: <http://screening.iarc.fr/doc/0-Spanish-Planning-Guide.pdf>. Fecha de acceso: 28 de abril del 2018.
7. Amaya J, Restrepo S. Tamizaje para cáncer de cuello uterino: Cómo, desde y hasta cuándo. Revista colombiana de obstetricia y ginecología 2005; 59(1): 59 – 67. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v56n1/v56n1a07.pdf>. Fecha de acceso: 28 de abril 2018
8. Picconi MA. Detección de virus papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2013 Dic [citado 2018 Mayo 17];73(6): 585-596. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000800017&lng=es.
9. Organización Mundial de la Salud. Globocan. Cancer fact sheets. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Fecha de acceso: 18 de mayo del 2018.
10. Lancaster EJ, Banach L, Lekalakala T. Carcinoma of the uterine cervix: results of Ka-Ngwane screening programme and comparison between the results obtained from urban and other unscreened rural communities. East African Medical Journal 1999 Feb;76(2):101–104.
11. Ministerio de Salud. Diagnostico situacional del cáncer en El Salvador. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/otrosdoc/Diagnostico_situacional_del_cancer_en_el_salvador.pdf
12. Salomon D, Nayar R. El Sistema Bethesda para informar la citología cervical. Definiciones, criterios y notas aclaratorias. Ediciones Journal, Buenos Aires, 2005.

13. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359(9312):1093–1101 (March 30, 2002).
14. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002 Mar; 359(9312):1085–1092.
15. Panatto D, Amicizia D, Trucchi C, Casabona F, Lai PL, Bonanni P. Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: suggestions for future vaccination policies. *BMC Public Health*. 2012;12:623
16. Bosch X, Manos MM, Muñoz M, Sherman M, Jansen AM, Peto J. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Jun 7;87(11):796-802.
17. Consuegra Mayor, CP, Molina Campo, D, Egea B, E, Garavito de Egea, G. El virus del papiloma humano (HPV), agente viral importante precursor de la mayoría de las displasias o cáncer cervical. *Salud Uninorte* [Internet]. 2004;(19):3-13. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81719001>
18. Liu ZC1, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3893-900.
19. Cabrera-Guerra I, Ortiz-Sánchez Y, Suárez-Gómez Y, Socarrás-Rodríguez R, Vázquez-Rosales N. Factores de riesgo asociados al cáncer cérvico-uterino en el área de salud de Santa Rita. **MULTIMED Granma** [revista en Internet]. 2017 [citado 2018 May 17]; 20(5): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/392>. Fecha de acceso: 28 de abril 2018.

20. Gritz E.R. Dresler C. Sarna L. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005;14 (10): 2287–2293.
21. Murillo R. Cendales R. Wiesner C. Piñeros M. Tovar S. Efectividad de la citología cérvico-uterina para la detección temprana de cáncer de cuello uterino en el marco del sistema de salud de Colombia. *Biomedica*, 2009; 29:354-61.
22. Murillo, R., Cendales, R., Wiesner, C., Piñeros, M., & Tovar, S. (2009). Efectividad de la citología cérvico-uterina para la detección temprana de cáncer de cuello uterino en el marco del sistema de salud de Colombia. *Biomédica*, 29(3), 354-361. doi:<https://doi.org/10.7705/biomedica.v29i3.7>
23. Lazcano E, López CL, Nájera AP, Ávila CR, Escandón RC. Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical cancer screening centers in Mexico. *Acta Cytol* 1997; 41:277-84.
24. Ramos-Ortega G, Díaz-Hernández MC, Rodríguez-Moctezuma JM, Domínguez-Gómez FG. Citología cervical satisfactoria Extendido exocervical circular comparado con longitudinal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014; 52(6):696.
25. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka D, ET AL. Phase III Trial Comparing Radical Radiotherapy With and Without Cisplatin chemotherapy in Patients With Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20:966-972.
26. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Dirección General de salud, Dirección de regulación, Unidad de atención integral en salud a la mujer. Guía técnica para el manejo y control del cáncer invasor de cérvix. El Salvador, agosto de 2008.
27. Wright T Jr, Massad L, Dunton C, et al. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma In Situ. *JLGT* 2007;11:223-237.

ANEXOS

HOJA RECOLECTORA DE INFORMACION

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UNIDAD CENTRAL

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA



DATOS PERSONALES

Nombre: _____ UCSF:

Edad: _____

Dirección: _____ Urbana: ____ Rural: _____

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS

- Edad que inicio relaciones sexuales: _____
- Número de parejas sexuales: _____
- Paridad: G P P A V _____
- Método de planificación:
Ninguno _____
Anticonceptivos orales _____ Tiempo de uso: _____
Anticonceptivos inyectables: Mensual _____ Trimestral _____
DIU _____
Otro _____
- Consumo de tabaco: Si ____ No ____

REPORTE DE PAP

- Negativo a lesión intraepitelial o malignidad _____
- LEI: Si ____ No ____ . Bajo grado _____ Alto grado _____
- Presencia de VPH: Si ____ No ____