



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA
E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

“FRECUENCIA DE LESIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES
ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL
CUAUTEPEC DEL 1 DE JULIO DEL 2017 AL 29 DE JUNIO DEL 2018”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. CESAR NATANAEL JIMÉNEZ FLORES

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN CARLOS DE LA CERDA ÁNGELES

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FRECUENCIA DE LESIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES
ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL
CUAUTEPEC DEL 1 DE JULIO DEL 2017 AL 29 DE JUNIO DEL 2018

Autor: Dr. Cesar Natanael Jiménez Flores

VoBo

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez De Arellano
Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación

VoBo

Dr. Juan Carlos De La Cerda Ángeles
Profesor Titular Del Curso De Especialización En Ginecología
Y Obstetricia

FRECUENCIA DE LESIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
PACIENTES ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL
MATERNO INFANTIL CUAUTEPEC DEL 1 DE JULIO DEL 2017 AL 29 DE JUNIO
DEL 2018

Autor: Dr. Cesar Natanael Jiménez Flores

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Carlos De La Cerda Ángeles
Profesor Titular Del Curso De Especialización En Ginecología
Y Obstetricia

ASESOR DE TESIS

Dr. Salvador García Arteaga
Jefe De La Clínica De Displasias Del Hospital Materno Infantil Cuautepec

AGRADECIMIENTOS

A NATANAEL, QUE DESDE ARRIBA ME GUÍA Y ME APOYA
INCONDICIONALMENTE.

. AL MEJOR MEDICO DEL MUNDO Y EJEMPLO A SEGUIR MI PADRE
SALVADOR

AL MEJOR EJEMPLO DE TOLERANCIA, PERSEVERANCIA Y SENCILLEZ MI
MADRE
CHUY

AL APOYO INCONDICIONAL DE MIS HERMANOS
OLGA Y DAVID JIMÉNEZ

A MI COMPAÑERA Y AMOR DE MI VIDA
LULUKIS HERNÁNDEZ

A MI RAZÓN DE SER Y VIVIR
DATITA MI NIÑA HERMOSA

A MIS MAESTROS, COMPAÑEROS Y AMIGOS.

ABREVIATURAS

CaCu	Cáncer cervicouterino
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
OMS	Organización Mundial de la Salud
VPH	Virus del papiloma humano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
LCR	Siglas en inglés de región larga de control
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CIN	Neoplasia cervical intraepitelial
SIL	Siglas en inglés de lesión escamosa intraepitelial
LSIL	Siglas en inglés de neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado
HSIL	Siglas en inglés de neoplasia cervical intraepitelial de alto grado
ASC	Siglas en inglés de células escamosas atípicas
AGC	Siglas en inglés de células glandulares atípicas
AIS	Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i>

ÍNDICE

Resumen.....	1
Antecedente.....	3
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	15
Objetivos.....	16
Metodología.....	17
Aspectos éticos.....	25
Resultados.....	27
Discusión.....	22
Conclusiones.....	30
Referencias.....	31

Resumen:

El cáncer cervicouterino constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Es el segundo cáncer femenino más prevalente con 528 000 casos nuevos cada año y el 85% ocurre en países en vías de desarrollo. En México, el cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. La infección por virus del papiloma humano representa el factor de riesgo más importante para desarrollo de cáncer cervicouterino. A su vez, la edad, edad temprana al inicio de la vida sexual, nivel socioeconómico bajo, la paridad, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, enfermedades de transmisión sexual y desnutrición son factores de riesgo para el desarrollo de CaCu en mujeres VPH positivas. Todos estos factores son detectables y en algunos casos modificables, y se relacionan con la gravedad de las lesiones, de ahí la importancia de identificar lesiones tanto de bajo y alto grado y su posible asociación con factores de riesgo.

Palabras Clave: Virus papiloma humano, Colposcopia, Lesiones.

Objetivo: Conocer la frecuencia de lesiones por VPH en pacientes atendidas en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Cuauhtepc del 1 de julio del 2017 al 29 de junio del 2018.

Métodos: Es un estudio Clínico, observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Cuauhtepc. El universo se conformó por pacientes de cualquier edad que acudieron por primera vez (no subsecuentes) a la clínica de colposcopia durante el periodo comprendido entre el 1 de julio del 2017 y el 29 de junio del 2018.

Resultados: Durante el periodo de estudio, se realizaron 449 colposcopias de pacientes de primera vez (no subsecuentes) en la clínica. De ese total, 21.1% presentaron lesiones de bajo grado, mientras que 6.5% presentaron lesiones de alto grado. Se observó que la proporción de mujeres con más de 3 parejas sexuales mostro una tendencia a ser mayor en el grupo de lesiones de alto riesgo con un 31.0%, comprado con el 15.8% y 12.9% del grupo de lesiones de bajo grado y sin lesiones, respectivamente. De la misma manera, se observó que la proporción de mujeres con antecedentes de tabaquismo mostro una tendencia a ser mayor en el grupo de alto riesgo con un 44.8%, comprado con el 35.8% del grupo de lesiones de bajo grado y con el 29.2% del grupo de mujeres sin lesiones.

ANTECEDENTES

El cáncer cervicouterino (CaCu) constituye un importante problema de salud pública que, pese a ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. Desafortunadamente afecta a mujeres con desventaja económica, social y cultural y, por ende, es mucho más común en países en vías de desarrollo. Estas observaciones son el resultado de diversos factores que van desde la relativa falta de prevención eficaz, del establecimiento de programas de detección temprana y tratamiento de CaCu hasta el poco avance en materia de salud en general característico de los países en desarrollo y de la priorización individual de la salud.

Epidemiología

En el 2012 se diagnosticaron a nivel mundial 528 000 casos nuevos de CaCu, de los cuales un 85% correspondían a regiones menos desarrolladas. En ese mismo año, en el mundo, 266 000 mujeres murieron a causa de CaCu; de las cuales aproximadamente el 87% vivían en países de ingresos bajos o medianos (1). Las tasas de incidencia y mortalidad por CaCu, respectivamente y en orden descendente, son el Este (34.5/100,000 y 25.3/100,000) y Oeste (33.75/100,000 y 24.0/100,000) de África, Sudáfrica (24.1/100,000 y 10.8/100,000), Asia del Sur y Central (24.5/100,000 y 14.0/100,000), Suramérica (24.1/100,000 y 10.8/100,000) y Melanesia (23.7/100,000 y 16.6/100,000) (2).

En México, desde 2006, el CaCu es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. En el año 2013, se registraron 3,784 defunciones en mujeres con una tasa cruda de 7.0 defunciones por 100,000 mujeres. En mujeres con una edad \geq 25 años, se registraron 3,771 defunciones con una tasa cruda de 11.3 defunciones por 100,000 mujeres y un promedio de edad a

la defunción de 59.03 años. De esta manera, México es el país con la mortalidad más alta por CaCu dentro de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) (3).

Clasificación

El CaCu se estadifica de acuerdo a los siguientes lineamientos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (4):

Estadio 0. Primario. Carcinoma in situ.

Estadio I. El carcinoma de estadio I se limita estrictamente al cuello uterino. No se debe tomar en cuenta la extensión al cuerpo uterino. El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 debe hacerse a partir de los exámenes microscópicos de un tejido extirpado, preferentemente un cono, que rodee la lesión entera.

- Estadio IA: Cáncer invasor identificado a través de un examen microscópico únicamente. La invasión se limita a la invasión del estroma medida con un máximo de 5 mm de profundidad y 7 mm de extensión horizontal.
- Estadio IA1: La invasión medida en el estroma no supera 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro.
- Estadio IA2: La invasión medida en el estroma está entre 3 y 5 mm de profundidad y no supera 7 mm de diámetro.
- Estadio IB: Las lesiones clínicas se limitan al cérvix, o las lesiones preclínicas son mayores que en el estadio IA2. Toda lesión macroscópicamente visible incluso con una invasión superficial es un cáncer de estadio IB.

- Estadio IB1: Lesiones clínicas de tamaño máximo de 4 cm.
- Estadio IB2: Lesiones clínicas de tamaño superior a 4 cm.

Estadio II. El carcinoma de Estadio II se extiende más allá del cérvix, pero sin alcanzar las paredes pelvianas. Afecta la vagina, pero no más allá de sus dos tercios superiores.

- Estadio IIA: Ninguna afección parametrial evidente. La invasión afecta los dos tercios superiores de la vagina.
- Estadio IAB: Afección parametrial evidente, pero la pared pelviana no está afectada.

Estadio III. El carcinoma de estadio III se extiende hacia la pared pelviana. En el examen rectal, todas las zonas están invadidas por el cáncer entre el tumor y la pared pelviana. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Todos los cánceres con una hidronefrosis o una disfunción renal son cánceres de estadio III.

- Estadio IIIA: Ninguna extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina.
- Estadio IIIB: Extensión a la pared pelviana, hidronefrosis o disfunción renal.

Estadio IV. El carcinoma de estadio IV se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o del recto.

- Estadio IVA: Extensión del tumor a los órganos pelvianos cercanos.
- Estadio IVB: Extensión a los órganos distantes.

Por otro lado, el CaCu se clasifica de acuerdo a los criterios histológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en siete grupos principales: tumores epiteliales, mesenquimatosos y similares,

mesenquimatosos y epiteliales mixtos, melanocíticos, tumores diversos, linfoides y hematopoyéticos y tumores secundarios. (5)

Factores de riesgo

Se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar CaCu, dentro de los cuales se ubican:

- Mujeres de 25 a 64 años de edad.
- Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años.
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
- Infección cervicovaginal por virus del papiloma humano.
- Múltiples parejas sexuales (del hombre y de la mujer).
- Tabaquismo
- Desnutrición
- Deficiencia de antioxidantes.
- Pacientes con inmunodeficiencias
- Nunca haberse practicado el estudio citológico.

Virus del papiloma humano y CaCu

El virus del papiloma humano (VPH), perteneciente a la familia *Papovaviridae*, es un virus DNA que presenta una cápside de 72 capsómeros. Su material genético es circular de doble cadena con aproximadamente 8000 pares de bases dividido en tres regiones: una región larga de control no codificantes (LCR, por sus siglas en inglés), una LCR que codifica proteínas de expresión temprana (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) implicadas en la replicación viral y una LCR que codifica para las proteínas

L1 y L2, proteínas estructurales de la cápside indispensables para el ensamblaje de los viriones (16). Se han identificado 200 genotipos de VPH de los cuales poco más de 30 son responsables de infecciones ano-genitales. Según su potencial de malignidad, los genotipos de VPH se clasifican en de alto riesgo o carcinogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 73 y 82) , riesgo intermedio o probablemente carcinogénicos (26, 53 y 66) y bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84 y CP6108). Los genotipos 16 y 18 son los más frecuentes asociados a CaCu (17-18).

En el 2011, se ha evaluó la prevalencia de los VPH en CaCu y lesiones de alto grado en América Latina y el Caribe en 2011, a partir de datos de 69 estudios, de 18 países, incluidos 2,446 casos de lesión de alto grado, y 5,540 de CaCu. Se observó que 46.5% de los casos de lesión de alto grado se relacionó con VPH 16, y el 8.9% con el genotipo 18. En CaCu, 53.2% de los casos se relacionó con VPH 16 y 13.2% con VPH 18. Los cinco genotipos más prevalentes de VPH, en orden decreciente de frecuencia, fueron 31, 58, 33, 45 y 52 (34). Cerca del 65% de los casos de CaCu, así como 50% de las lesiones de alto riesgo en Latinoamérica y el Caribe están relacionados con los genotipos 16 y 18 (19).

En el caso de México, una revisión sistemática reciente reportó datos de prevalencia y distribución de genotipos de VPH en mujeres mexicanas con CaCu, con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado y con citologías normales. De un total de 8.706 muestras de tejidos de mujeres mexicanas estratificados de acuerdo con el diagnóstico (499 para CaCu, 364 para lesión de alto grado; 1,425 para lesión de bajo grado y 6,418 para citología normal), los genotipos más frecuentes fueron (20):

- VPH 16 (63.1%), VPH 18 (8.6%), VPH 58 y VPH 31 (5%) para CaCu;
- VPH 16 (28.3%), VPH 58 (12.6%), VPH 18 (7.4%), VPH 33 (6.5%) para lesión de alto grado;

- VPH 16 (13.1%), VPH 33 (7.4%), VPH 18 (4.2%) y VPH 58 (2.6%) para lesión de bajo grado, y
- VPH 16 (3.4%), VPH 33 (2.1%), VPH 18 y VPH 58 (1.2%) para citologías normales.

De tal manera, que los genotipos 58 y 31 (10%) fueron los más prevalentes en CaCu.

Por otro lado, un estudio realizado en parejas heterosexuales reportó la prevalencia de infección por VPH en 13.7% de las mujeres. Los tipos de alto riesgo más frecuentemente detectados fueron VPH 59, 16, 31, 52 y 58. Los tipos de bajo riesgo más frecuentes fueron los VPH 62, 71, 81 y 54 (21).

El queratinocito es el hospedador del VPH, y el ciclo de infección se encuentra relacionado a la diferenciación del mismo. La mayoría de las mujeres infectadas por VPH no desarrollan CaCu. Esto debido, en parte, a una respuesta inmune adecuada que combate la infección y evita la progresión de la lesión precancerosa; no obstante, otros factores como la edad, edad temprana al inicio de la vida sexual, nivel socioeconómico bajo, la paridad, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, enfermedades de transmisión sexual y desnutrición se asocian con un mayor riesgo de CaCu en mujeres VPH positivas (16, 22-27).

La manifestación clínica de la infección varía pudiendo presentarse estados asintomáticos con resolución espontánea hasta el desarrollo de CaCu invasivo. Estas infecciones se clasifican en: forma latente (no se observan lesiones y solo se detectan al momento de la consulta médica y exámenes paraclínicos como la citología), forma subclínica (lesiones identificadas por colposcopia) y forma clínica (identificación de condilomas acuminados en mucosa, verrugas genitales y papilomas venéreos) (28).

Diagnóstico

La colposcopia es un método, generalmente intervencionista, de exploración clínica que ayuda al diagnóstico y a la aplicación de terapéuticas en torno a problemas del aparato genital femenino. Lo más frecuente es asociarla con la lucha contra el CaCu debido a su utilidad en la exploración del cérvix.

Como suele suceder con muchas aportaciones al conocimiento, la colposcopia no tiene una fecha de inicio precisa, sino que su historia se remonta a un periodo aproximadamente un siglo atrás de nuestros días; sin embargo, se considera que nació oficialmente en 1924 como resultado del ingenio del Dr. Hans Peter Hinselmann. Hinselmann, profesor de ginecología de la Universidad de Bonn, Alemania, no se encontraba satisfecho con los métodos de palpación e inspección visual para realizar el diagnóstico del CaCu, por lo que, derivado del deseo de poder analizar imágenes ampliadas del cérvix con una visión binocular y tridimensional, construyó el colposcopio, el cual utilizó por vez primera en 1924 y al año siguiente publicó el desarrollo y la utilidad del mismo. Hinselmann continuó trabajando en la mejora de las imágenes y el uso de agentes químicos que eliminaran el moco cervical para obtener un mejor campo visual. Fue así como se logró la “prueba del ácido acético”, que se refiere al efecto que éste agente sobre las áreas anormales del cuello uterino. En 1933, Hinselmann publicó *Introduction to colposcopy*, donde describió los patrones vasculares y el cáncer cervical temprano llamado *carcinoma superficial* o *carcinoma intraepitelial*, denominado posteriormente *carcinoma in situ*. Todas las observaciones de Hinselmann fueron detalladas y rigurosas; no obstante, la falta de correlación con las imágenes histológicas fue motivo para la poca aceptación de la colposcopia en ese tiempo. Se puede identificar una etapa que va de 1925 a 1937 en la cual el colposcopio tuvo muy buena aceptación en Alemania y en los países

donde ejercía influencia académica, tales como Austria, Hungría, Checoslovaquia, la Península Escandinava, Dinamarca, Finlandia e incluso Francia.

La colposcopia fue introducida en Estados Unidos de Norteamérica en el año 1931 por el ginecólogo Frederick V. Emmert, de la Escuela de Medicina de la Universidad de San Luis. A Emmert se le atribuye la descripción de patrones colposcópicos asociados al CaCu en etapas tempranas, la cual no fue bien recibida debido a que sus hallazgos se consideraban un tanto engorrosos debido, en parte, a la terminología en alemán que él utilizaba.

En el periodo de 1937-1945, el colposcopio alcanza su auge en Europa, el cual menguó principalmente por los trabajos de George Papanicolao y Herbert Traut en 1940, quienes identificaron células cancerosas del cérvix y del endometrio mediante citologías vaginales. Este trabajo comenzó a cobrar relevancia en la comunidad ginecológica mundial y numerosos estudios confirmaron la utilidad de la prueba.

Fue hasta la década de los cincuenta cuando la colposcopia comenzó a ser aceptada en Estados Unidos gracias a la llegada en 1953 del entonces estudiante alemán Karl August Bolten, quien al año siguiente fundó una escuela de colposcopia en el Colegio Médico Jefferson en Filadelfia, y posteriormente (1954) en la Escuela de Medicina de la Universidad de Lousiana, Nueva Orleans, en donde formó un grupo de ginecólogos para el desarrollo de la colposcopia en Estados Unidos.

En 1972 iniciaron los estudios para tratar de establecer la relación ente el VPH y el CaCu. Los trabajos clave sobre la heterogeneidad de los VPH se originaron a partir de estudios de hibridación y transcripción in vitro de VPH aislados de verrugas cutáneas y genitales, y fueron publicados por el doctor Harald zur Hausen en 1974. En 1976 Meisels y Fortin propusieron que los coilocitos representaban la figura patognomónica de infección por VPH, lo cual quedó demostrado posteriormente por Della Torre (1978) y por Hills y Laberty (1978). Estos antecedentes llevaron al

doctor zur Hausen a proponer la hipótesis de que el cáncer cervical podía desarrollarse a partir de infecciones virales. Estos trabajos abrieron una nueva época para la utilización del colposcopio ya que las manifestaciones clínicas de la infección por VPH no eran visibles a simple vista, se necesitaba el colposcopio.

Antes del 1977, la colposcopia tenía un lugar selecto, casi hasta privilegiado y si bien diversos trabajos sugerían una complementariedad entre la colposcopia y la citología, ésta última es la que sobresale como instrumento de detección; sin embargo, un remanente convencido de la utilidad del colposcopio persiste en su uso y difusión. Es entonces hasta 1977 que sucede un segundo auge de la colposcopia. Con la aportación de diversos trabajos desde entonces hasta nuestros días, se reconoce que la colposcopia representa una alternativa viable como primer paso de tamizaje, útil para el diagnóstico y la evaluación de las neoplasias intraepiteliales, así como el cáncer invasor preclínico, además de que permite observar con mayor detalle el sitio donde se produce la carcinogénesis; así mismo, se pueden obtener biopsias del sitio específico para delimitar por un lado la magnitud de las lesiones de cuello uterino (29-30).

La colposcopia consiste en la inspección general del cérvix uterino con el colposcopio. Este instrumento consta de un microscopio binocular estereoscópico con una fuente de luz y aumento variable de 6ª 4 diámetros. Proporciona visión con profundidad de campo permitiendo visualizar los relieves y diferentes densidades. El aumento menor es el apropiado para la exploración rutinaria y proporciona una visión de todo el cérvix, y conforme aumenta el campo se reduce, pero es mayor el detalle.

Técnicamente, la inspección de inicia con la limpieza con una torunda del moco cervical. Se procede a irrigar el cérvix uterino con suero fisiológico para destacar la angioarquitectura subepitelial. Posteriormente, se realiza la visualización con filtro verde para que los capilares sobresalgan

claramente y se acentúen el patrón capilar y las distancias intercapilares. En la actualidad suelen ignorarse estos pasos ya que la mayor parte de las características significativas y los detalles morfológicos de la superficie alterada resultan evidentes mediante la aplicación de la solución de ácido acético. A continuación se realiza la prueba del ácido acético para eliminar el moco restante y para la coagulación transitoria de las proteínas citoplasmáticas del epitelio escamoso, que más tarde reflejan la fuente de luz adquiriendo un aspecto blanquecino. Posteriormente, se realiza la prueba de Schiller, que utiliza una solución de yodo y yoduro de potasio. Esta solución muestra la presencia de glucógeno. Los epitelios columnar y displásico no contienen glucógeno, y por lo tanto no captan la tinción de yodo. Esta tinción es útil para definir los límites ectocervicales de una lesión antes del tratamiento escisional y para destacar las lesiones preneoplásicas (31).

Clasificación:

Actualmente la terminología colposcopia fue preparada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) después de una revisión crítica de las terminologías anteriores, discusiones en línea, y la discusión con las sociedades nacionales de colposcopia y colposcopistas individuales. Por lo que ha sido ampliada para incluir terminología tanto del cuello uterino y la vagina. Los términos populares "colposcopia satisfactoria" y "colposcopia insatisfactoria" han sido sustituidos. El examen colposcópico debe ser evaluado por tres variables:

- 1) adecuados o inadecuados, con la razón dada.
- 2) la visibilidad de la unión escamosa.
- 3) tipo de zona de transformación.

Otras adiciones fueron la localización de la lesión a ya sea dentro o fuera de la zona de transformación y factores determinantes del tamaño así como la localización de las lesiones cervicales. Dos nuevas muestras se incluyeron en la terminología de la "señal frontera interior" y "signo cresta". Las definiciones siguientes se han agregado: Zona congénita de transformación, pólipo (exocervical o endocervical), estenosis, anomalía congénita, y la consecuencia después del tratamiento. Además, la terminología incluye la normalización de escisión cervicales tipos de tratamiento y cervicales dimensiones de la probeta de escisión. La Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia recomienda que la terminología 2011 sustituir a todos los demás y aplicarse para el diagnóstico, tratamiento e investigación. (32) Figura 1*

TERMINOLOGIA COLPOSCOPICA DEL CUELLO UTERINO DE IFPCP 2011 ¹			
EVALUACIÓN GENERAL		<ul style="list-style-type: none"> Adecuada/inadecuada a causa de ...(por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. Tipos de zona de transformación 1,2,3	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS NORMALES		Epitelio escamoso original: <ul style="list-style-type: none"> Maduro Atrófico Epitelio columnar <ul style="list-style-type: none"> Ectopía Epitelio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> Quistes de Naboth Aberturas glandulares y/o criptas glandulares Deciduosis en el embarazo	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES	Principios generales	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobreelevado.
	No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	
SOSPECHA DE INVASIÓN		Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
HALLAZGOS VARIOS		Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación,	Estenosis, Anomalia congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis

Figura 1*. Terminología Colposcópica Del cuello Uterino

Además de la colposcopia, el diagnóstico se puede llevar a cabo con distintas pruebas que varían en términos de sensibilidad y especificidad.

Frotis de Papanicolaou: Ha sido una herramienta útil desde mediados del siglo pasado para el diagnóstico de CaCu. Tiene una sensibilidad de un 50% a un 90%. A pesar de la innovación en las técnicas de detección, existe una considerable cantidad de falsos negativos ya que la identificación de la enfermedad depende de factores pre-analíticas y analíticas como la colección de la muestra, la preparación de la misma y la exanimación de las células exfoliadas del cérvix (32).

Base líquida y citología de capa fina: se introdujeron en la primera década de este siglo y han mejorado la precisión del diagnóstico (32). La citología o test de Papanicolaou ha reducido la incidencia y la mortalidad de CaCu invasivo en muchos países; sin embargo, persiste como causa de muerte y enfermedad en muchas mujeres (33).

VPH co-test: en este se utiliza al mismo tiempo el test de Papanicolaou y el test de VPH. El test VPH se realiza mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) utilizando primers GP5+ y GP6+ para detectar 14 tipos de alto riesgo de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68). Solo las muestras PCR positivo confirmadas por la hibridación inversa o secuenciación son clasificadas como VPH positivos (34).

ThinPrep test: un meta-análisis revela que ThinPrep parece ser un mejor método para la identificación de anormalidades citológicas de bajo grado y de alto grado, así como una mejor forma de obtener una muestra apropiada para el test. Es un método basado en el fluido de obtención y preparación de muestras citológicas cervicales para la detección (17).

Lesiones premalignas del CaCu

La designación y clasificación de las lesiones premalignas del epitelio cervical han evolucionado conjuntamente con el avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se usó el término “carcinoma in situ” para designar a las lesiones que se limitaban al epitelio cervical. En 1949, Papanicolaou introdujo el término “displasia” para designar cambios epiteliales menos acusados. La demostración de cambios histológicos similares en algunas displasias y el CIS condujo a la introducción del concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), el cual los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. Esta terminología sigue empleándose en la actualidad en el diagnóstico histológico. El término neoplasia cervical intraepitelial de grado III (CIN 3) incluye los CIS y las displasias severas.

La clasificación de las neoplasias cervicales intraepiteliales tiene una baja reproducibilidad diagnóstica, tanto en material citológico como histológico, y sobre todo en las lesiones menos graves. Este hecho, junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical, hizo que en 1989 se propusiera el Sistema Bethesda¹⁴ para describir las alteraciones citológicas, incluyendo nuevos conceptos relacionados con la infección por VPH, siendo ligeramente modificado en el año 2001.

A pesar de que la correspondencia entre las diferentes categorías de las tres clasificaciones no es absoluta, a efectos prácticos se aceptan las equivalencias entre las diferentes clasificaciones que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las lesiones premalignas de cuello uterino

Años 1950-69 (Reagan JW y cols.) ¹¹	Años 1970-1989 (Richart RM) ^{12,13}	Años 1990 – (Bethesda) ¹⁴
Displasia leve	CIN 1	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	CIN 2	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia severa	CIN 3	
Carcinoma <i>in situ</i>		

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. LSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado.
 SIL: Lesión escamosa intraepitelial. HSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado.

En el Sistema Bethesda se sustituye el término neoplasia intraepitelial por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia que las LSIL corresponden a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL equivalen a verdaderos cambios premalignos que se corresponden con los siguientes términos utilizados en clasificaciones anteriores: displasia moderada (CIN 2), displasia severa (CIN 3) y carcinoma *in situ*. La determinación del tipo de VPH en las lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo.

Adicionalmente, la terminología Bethesda obliga a incluir en el informe citológico la calidad de la muestra (adecuada o inadecuada) e incorpora un término nuevo (*atypical squamous cells of unknown significance*, ASCUS) para clasificar aquellas alteraciones citológicas equívocas que no permiten descartar totalmente la presencia de una lesión intraepitelial, pero tampoco son suficientes

para diagnosticarla. En la actualidad en la mayoría de laboratorios de anatomía patológica se sigue la clasificación denominada The 2001 Bethesda System (2001TBS) (Tabla 2).

Uno de los cambios más significativos respecto a la nomenclatura anterior (el sistema Bethesda de 1991) es la división del diagnóstico ASCUS en dos categorías: ASC-US y ASC-H, en función de la probabilidad que se corresponda con lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado. La atipia mínima o indeterminada ha sido siempre un reto en el área del diagnóstico citológico: plantea problemas de definición, reproducibilidad y sensibilidad y, sobre todo, de seguimiento y manejo de los casos, lo que llevó a establecer un consenso sobre el tema.

En esta evolución histórica de las clasificaciones podemos comprobar la tendencia marcadamente simplificadora de las mismas, ya que de los cuatro grados de la primera se ha llegado a las dos categorías del Sistema Bethesda (35).

Tabla 2. Clasificación citológica de Bethesda 2001: resultados e interpretaciones.

1. Negativo para lesión intraepitelial o malignidad:

Cuando no existe evidencia celular de neoplasia, aunque existan otros hallazgos no neoplásicos como microorganismos.

2. Células epiteliales anormales

2.1 Células escamosas

2.1.1 Células escamosas atípicas (ASC) (*atypical squamous cells*).

- de significado indeterminado (ASC-US) (*atypical squamous cells of undetermined significance*).
- que no pueden excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H) (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*).

2.1.2 Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) (*low grade squamous intraepithelial lesion*). Incluye infección por VPH / displasia leve / CIN 1 (cervical intraepitelial neoplasia de grado 1).

2.1.3 Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (*high grade squamous intraepithelial lesion*). Incluye displasia moderada y severa / CIN 2 (cervical intraepithelial neoplasia de grado 2) y CIN 3 (cervical intraepithelial neoplasia de grado 3) / carcinoma escamoso *in situ*.

2.1.4 Con características sospechosas de invasión.
Si se sospecha invasión.

2.1.5 Carcinoma escamoso.

2.2 Células glandulares

2.2.1 Células glandulares atípicas (AGC) (*atypical glandular cells*): células endocervicales, células endometriales o células glandulares sin especificar origen.

2.2.2 Células glandulares atípicas, posiblemente neoplásicas.

2.2.3 Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS).

2.2.4 Adenocarcinoma endocervical, endometrial, extrauterino o sin especificar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CaCu constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Es el segundo cáncer femenino más prevalente con 528 000 casos nuevos cada año y el 85% ocurre en países en vías de desarrollo. En México, el CaCu es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer.

El VPH representa el factor de riesgo más importante para desarrollo de CaCu. A su vez, la edad, edad temprana al inicio de la vida sexual, nivel socioeconómico bajo, la paridad, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, enfermedades de transmisión sexual y desnutrición son factores de riesgo para el desarrollo de CaCu en mujeres VPH positivas. Todos estos factores son detectables y en algunos casos modificables, de ahí la importancia de identificar lesiones tanto de alto y de bajo grado, y disminuir la incidencia de dicho cáncer.

El presente trabajo pretende estudiar los hallazgos descritos en literaturas extranjeras en población mexicana e identificar la problemática real en nuestro país, para así poder identificar asociaciones entre diversos factores y lesiones, y así ofrecer tratamientos oportunos con el objetivo de evitar la progresión a cáncer invasor. Con base en esto, la pregunta de investigación es:

¿Cuál es la frecuencia de lesiones por VPH en pacientes atendidas en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Cuauhtépec del 1 de julio del 2017 al 29 de junio del 2018?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, el CaCu es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. La identificación y diagnóstico oportunos de lesiones de bajo y alto grado en mujeres en edad reproductiva previenen el desarrollo de CaCu en edades avanzadas.

Por otro lado, la relación costo-beneficio del manejo de las lesiones de bajo y alto grado por VPH, con tratamiento conservador (electrocirugía, criocirugía y laserterapia), es apropiada para la economía de la paciente y de los centros hospitalarios.

Con base a lo ya mencionado, podemos inferir que el CaCu, y la mortalidad asociado a este, puede prevenirse con la identificación oportuna de la lesiones causadas por el VPH, y evitar así su progresión a cáncer invasor, y por tanto aumentar costos para las instituciones, y mala calidad de vida para las pacientes así como a los familiares.

OBJETIVO

General

Conocer la frecuencia de lesiones por VPH en pacientes atendidas en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Cuauhtepc del 1 de julio del 2017 al 29 de junio del 2018.

Específicos

- Determinar la frecuencia de lesiones de bajo y alto grado en el periodo de estudio
- Describir los factores edad, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, paridad y tabaquismo en función al tipo de lesión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Es un estudio Clínico, observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Lugar o sitio del estudio

El estudio se realizó en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Cuautepec en el periodo comprendido entre el 1 de julio del 2017 y el 29 de junio del 2018.

Definición de universo

Pacientes de cualquier edad que acudieron a la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Cuautepec en el periodo de estudio.

Criterios de inclusión

Pacientes atendidas por primera vez en la clínica.

Pacientes de cualquier edad

Pacientes con expediente electrónico completo

Criterios de exclusión

Pacientes subsecuentes

Pacientes sin resultado de colposcopia por muestra inadecuada

Pacientes con expediente incompleto en función a las variables de estudio

Tamaño de la muestra.

Durante el periodo de estudio se realizó colposcopia a 449 pacientes atendidas por primera vez.

Tipo de muestreo

No probabilístico consecutivo.

Definición de variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Frecuencia de lesiones por VPH	Compleja De Contexto	Número de casos de lesiones de bajo o alto grado expresado en porcentaje	Cuantitativa discreta	Número
Edad	Compleja De Contexto	Tiempo que ha vivido la persona a partir de su nacimiento	Cuantitativa discreta	Años
Inicio de vida sexual	Compleja De Contexto	Edad a la que por primera vez tuvo relaciones sexuales	Cuantitativa discreta	Años
Número de parejas sexuales	Compleja De Contexto	Número de individuos con los que tuvo relaciones sexuales	Cualitativa Ordinal	0 1 2-3 >3
Paridad	Compleja De Contexto	Número de embarazos	Cualitativa Ordinal	0 1 2-3 >3
Tabaquismo	Compleja De Contexto	Adicción al tabaco.	Cualitativa dicotómica	Si No

Estrategia para la recolección de datos

Todos los datos necesarios para el presente estudio se tomaron del expediente electrónico de la clínica y se ingresaron en una base de datos en Excel para su análisis.

Procesamiento estadístico y análisis

Se realizó análisis estadístico descriptivo debido a la naturaleza del estudio. La frecuencia de lesiones se expresó como porcentaje. Las variables cuantitativas edad y edad al inicio de la vida sexual se expresaron como promedio y rango (observación menor-observación mayor). Las variables número de parejas sexuales, paridad y tabaquismo se categorizaron y se expresaron como número y proporción.

ASPECTOS ÉTICOS

Los investigadores involucrados en este proyecto garantizan que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio. De acuerdo a esta reglamentación, este trabajo se clasifica como una investigación sin riesgo. Además, los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

Este protocolo se sometió a evaluación por los Comités de Investigación y Ética correspondientes al lugar de estudio.

Este protocolo se realizó por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

En este protocolo se guardó la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantizó la reducción al mínimo del impacto del estudio sobre la confidencialidad de las participantes. En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de las participantes. Ni las bases de datos, ni las hojas de colección mostraron información que pudiera ayudar a identificarlas. Dicha información se resguardó en un registro aparte por el investigador principal.

En la publicación de los resultados de esta investigación se preservó la exactitud de los resultados obtenidos y de ninguna manera se incluyeron datos que pudieran servir para la identificación de las pacientes.

En este protocolo se solicitó al Comité de Ética y al de Investigación que, debido a que se trata de una investigación sin riesgo y a que la información confidencial de las pacientes se resguardará de manera estricta, se nos permitiera llevarlo a cabo sin carta de consentimiento informado.

Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont.

Si bien es cierto que los resultados no aportaron algún beneficio directo a las pacientes participantes, se espera que el conocimiento generado beneficie a las pacientes que se atiendan posteriormente, por lo que el balance riesgo beneficio es favorable.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se realizaron 449 colposcopias de pacientes no subsecuentes en la clínica. De este total, las frecuencias de las lesiones y demás resultados se muestran en la figura 1.

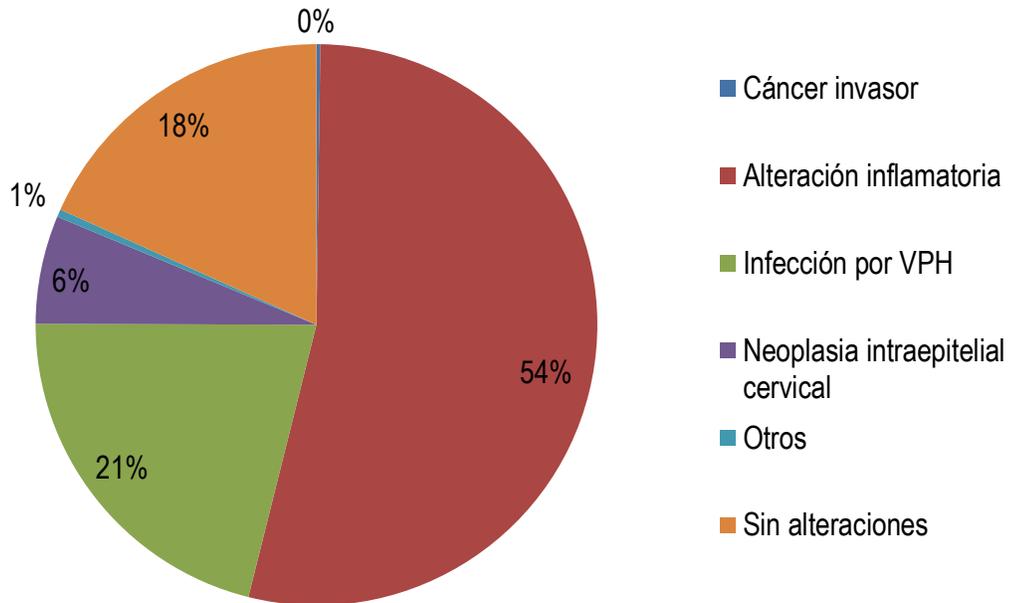


Figura 1. Frecuencias de los resultados de la colposcopia durante el periodo de estudio. Solo se observó un caso de cáncer invasor, por lo que el porcentaje es tan bajo que se redondea a cero.

Las infecciones por VPH se consideraron como lesiones de bajo grado, mientras que el cáncer invasor y la neoplasia intraepitelial cervical se consideraron como lesiones de alto grado. De esta manera, 124 de las 449 presentaron lesiones. La gráfica 2 muestra la frecuencia de lesiones según esta clasificación.

En la tabla 3 se describen las variables edad, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, paridad y tabaquismo considerando los grupos bajo riesgo, alto riesgo y sin lesiones.

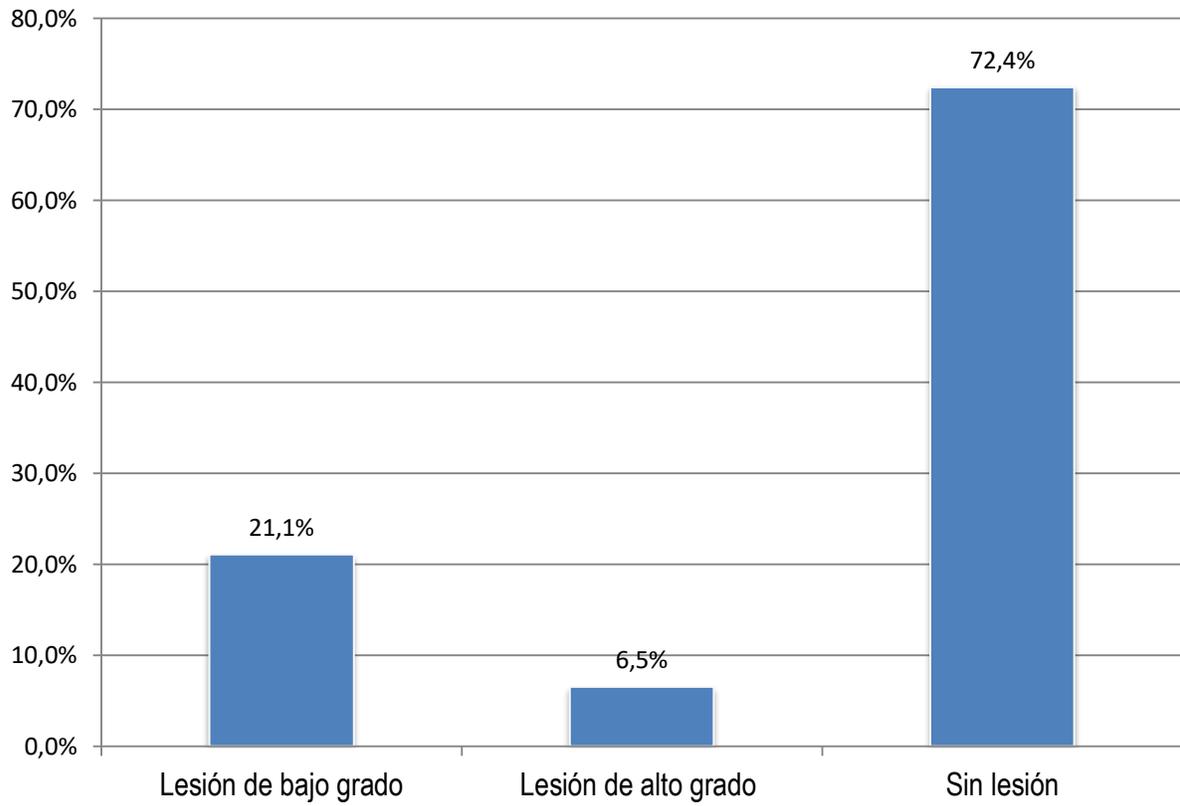


Figura 2. Frecuencia de lesiones en la población de estudio. Las lesiones de bajo grado fueron más frecuentes que las de alto grado.

Tabla 3. Características de las pacientes en función a la presencia o no de lesiones y al grado de éstas.

	Lesión de bajo grado (n=95)	Lesión de alto grado (n=29)	Sin lesión (n=325)
Edad	28.7 (15.0-69.0)	30.7 (17.0-61.0)	37.4 (14.0-71.0)
Edad de inicio de vida sexual	18.5 (13.0-35.0)	16.6 (12.0-23.0)	17.8 (10.0-51.0)
Número de parejas sexuales			
1	31 (32.6%)	6 (20.7%)	120 (36.9%)
2-3	49 (51.6%)	14 (48.3%)	163 (50.2%)
>3	15 (15.8%)	9 (31.0%)	42 (12.9%)
Paridad			
0	18 (19.0%)	3 (10.3%)	49 (15.1%)
1	29 (30.5%)	8 (27.6%)	50 (15.4%)
2-3	38 (40.0%)	14 (48.3%)	145 (44.6%)
>3	10 (10.5%)	4 (13.8%)	81 (24.9%)
Tabaquismo			
Si	34 (35.8%)	13 (44.8%)	95 (29.2%)
No	61 (64.2%)	16 (55.2%)	230 (70.8%)

Se calculó razón de momios y χ^2 cuadrada obteniendo significancia estadística en número de parejas sexuales con $4.13 p < 0.05$ La razón de momios fue de 2.4

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

En el presente estudio la frecuencia de lesiones tanto de bajo como alto grado fue de 27.6%. Este resultado concuerda con otro trabajo de tesis (36) realizado en la misma clínica durante el periodo de enero 2013 a diciembre 2013 en el que se observó una frecuencia de 27.0% de los mismos tipos de lesiones; sin embargo, en esa tesis la frecuencia de lesiones de bajo y de alto grado fueron de 12.4% y 14.6%, mientras que en el presente trabajo fueron de 21.1% y 6.5%, respectivamente. La diferencia puede deberse a factores como la variabilidad muestra a muestra y a que en el trabajo citado se incluyeron tanto pacientes subsecuentes como pacientes de primera vez, mientras que en este trabajo solo se incluyeron pacientes de primera vez.

Por otro lado, al describir la edad, edad de inicio de vida sexual y paridad considerando la clasificación lesión de bajo riesgo, lesión de alto riesgo y sin lesiones, no se observaron tendencias marcadas entre los promedios y rangos y los porcentajes. Respecto al número de parejas sexuales, resalta la observación de que en el grupo de alto riesgo un 31.0%, comparado con el 15.8% y 12.9% del grupo de lesiones de bajo grado y sin lesiones, respectivamente, tuvo más de 3 parejas sexuales. Se sabe que un mayor número de parejas sexuales se asocia con un mayor riesgo de infección de VPH, lo que a su vez se asocia con lesiones de alto grado y CaCu, como se observa en el presente estudio.

En torno a la paridad, se ha descrito que la nuliparidad representa un factor de riesgo para el desarrollo de CaCu. En este trabajo, las proporciones de nuliparidad no difirieron mucho entre los grupos, aunque se observó una mayor proporción en el grupo de lesiones de bajo grado.

El tabaquismo se ha señalado como un factor de riesgo para CaCu. En este estudio, se observó en el grupo de alto riesgo un 44.8%, comparado con el 35.8% y 29.2% del grupo de lesiones de bajo

grado y sin lesiones, respectivamente, con antecedentes de tabaquismo, lo que puede quizá obedecer a la asociación entre CaCu y tabaquismo ampliamente descrita.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales. 2ª ed. Washington, DC: OPS, 2016.
2. Torres-Poveda KJ, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Epidemiología del cáncer cervicouterino. *Gac Med Oncol* 2014;13(4):4-17.
3. Secretaría de Salud. Cáncer de cuello uterino. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-cuello-uterino>
4. Organización Mundial de la Salud. Manual práctico para la Detección Visual de las Neoplasias Cervicales. Anexo 1 / Clasificación de FIGO de los carcinomas cervicouterinos. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php?lang=3>
5. World Health Organization. Hystopathology of the uterine cervix – digital atlas. WHO histological classification of tumors of the uterine cervix. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>
6. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(15):1110-6.
7. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985;313(16):969-72.

8. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burkle WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):385-392.
9. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(7):527-37.
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569–78.
11. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106(11):2376–81;
12. Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999;34(2):320–5
13. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984;64(3):417–20
14. Soliman PT, Oh JC, Schemeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):575–80.
15. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996;143(12):1195–202
16. Torres-Poveda KJ, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Epidemiología del cáncer cervicouterino. *Gac Med Oncol* 2014;13(4):4-17.
17. Alfaro-Castro A, Fournier.Pérez M. Virus del papiloma humano. *Rev Med Cos Cen* 2013;606:211-217.

18. León D, Retamal J, Silva R, et al. Detección molecular de agentes infecciosos de transmisión sexual en un grupo de hombres sintomáticos y su relación con la conducta sexual. *Rev Chilena Infectol* 2016;33(5):505-512.
19. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, et al. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine* 2008; 26(11):L1–15.4.
20. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infect Agent Cancer* 2012;7(1):34.
21. Parada R, Morales R, Giuliano AR, et al. Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region of central Mexico. *BMC Infect Dis* 2010;10:223.
22. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:(9312):1093-1101.20.
23. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-28.
24. Smith JS, Green J, Berrington DG, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-1167.
25. De Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103:705-708.
26. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2148-2153.

27. Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(7):1379-1390
28. Vasquez-Bonilla WO, Rotela-Fisch V, Ortíz-Martínez Y. Virus del papiloma humano: revisión de la literatura. *CIMEL* 2017;22(1):72-76)
29. Ruiz Moreno JA. Pasado, presente y futuro de la colposcopia. *Arch Med Actual Trac Gen Inf* 2010;2(2):27-34.
30. Herrera YA, Piña-Sánchez P. Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(6):670-677.
31. Oliver D. Colposcopia, lo que todo ginecólogo debería ser capaz de ver. Servicio de obstetricia y ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Clases de residentes 2011.
32. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, and Ndubisi B, et al. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2):185:308-317.
33. Oaknin A, Díaz de Corcuera I, Rodríguez-Freixinós V, et al. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol*, 2012;14:516-519.
34. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2007;357:1589-1597.
35. Sociedad Española de Epidemiología. 4ª Monografía de la Sociedad Española de epidemiología. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención, 2006.

36. Pérez-Torres PA. Frecuencia de lesiones de bajo grado de VPH en mujeres de 15 a 25 años. En la clínica e colposcopia del Hospital Materno Infantil de Cuauhtepc del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013. Trabajo de investigación clínica para obtención de grado de especialista en ginecología y obstetricia, 2015.