

PREVALENCIA Y PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE CÉRVIX EN MUJERES ASISTENTES A UNA IPS DE BOGOTÁ

**Valeria Lucía Acevedo Rebolledo
Andrea Carolina Jiménez Huguet
Sara María Lasprilla Villalobos
Valeria Sandoval-Castañeda Ortega
Carlos Nicolás Triana Pérez**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2020**

PREVALENCIA Y PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE CÉRVIX EN MUJERES ASISTENTES A UNA IPS DE BOGOTÁ

**Valeria Lucía Acevedo Rebolledo
Andrea Carolina Jiménez Huguet
Sara María Lasprilla Villalobos
Valeria Sandoval-Castañeda Ortega
Carlos Nicolás Triana Pérez**

Directores: Catalina Valencia Mayer y Gustavo Ordoñez Sierra

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2020**



UNIVERSIDAD
EL BOSQUE

La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Este protocolo fue posible gracias a nuestros tutores: la profesora Catalina Valencia y el doctor Gustavo Ordóñez, quienes siempre nos ofrecieron sus conocimientos y apoyo incondicional. También agradecemos al área de investigación de la Universidad El Bosque por brindarnos las herramientas necesarias para lograr desarrollar este trabajo de grado.

Dedicatoria

Queremos darle gracias a todas las personas que creyeron en nosotros y que hicieron este proyecto posible, a la Universidad el Bosque quienes nos formaron como personas y profesionales. Pero sobre todo queremos dedicarle este logro a nuestros padres, quienes siempre nos respaldaron y apoyaron, siendo un pilar fundamental para lograr culminar con éxito este proyecto.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido

ABREVIATURAS	12
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
MARCO TEÓRICO	21
<i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	21
<i>FISIOPATOLOGÍA</i>	22
2.1. <i>HISTOLOGÍA</i>	23
<i>FACTORES DE RIESGO</i>	25
<i>VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)</i>	26
<i>VARIABLES SOCIOECONÓMICAS</i>	28
<i>FACTORES DE RIESGO DEMOGRÁFICOS</i>	29
<i>FACTORES DE RIESGO DADOS POR ANTECEDENTES PERSONALES</i>	29
<i>FACTORES DE RIESGO DADOS POR ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS</i>	30
<i>FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL SISTEMA DE SALUD</i>	35
<i>PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN</i>	36
<i>DIAGNÓSTICO Y TAMIZACIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX</i>	36
<i>VACUNAS</i>	40
<i>TRATAMIENTO</i>	42
<i>PRONÓSTICO</i>	45
ESTADO DEL ARTE	46
METODOLOGÍA	51
<i>TIPO DE ESTUDIO</i>	51
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	51
<i>POBLACIÓN DE REFERENCIA</i>	51
<i>MUESTRA Y MUESTREO</i>	51
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	52
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	52
<i>VARIABLES DEL ESTUDIO</i>	52
<i>MANEJO Y RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN</i>	58
<i>PLAN DE ANÁLISIS</i>	59
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	60
<i>CONFLICTOS DE INTERÉS</i>	60

<i>LIMITACIONES</i>	61
CONSIDERACIONES LOGÍSTICAS Y ADMINISTRATIVAS	62
<i>CRONOGRAMA</i>	62
<i>PRESUPUESTO</i>	62
<i>GRUPO DE TRABAJO</i>	64
RESULTADOS	65
BIBLIOGRAFÍA	66

Lista de Figuras

FIGURA 1. ALGORITMO DE TOMA DE CITOLOGÍA EN MUJERES DE 25-29 AÑOS.38

FIGURA 2. ALGORITMO DE PROTOCOLO DE TAMIZACIÓN CON PRUEBA ADN-VPH EN MUJERES DE 30-65 AÑOS. 39

Lista de Tablas

TABLA 1. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE CITOLOGÍA, SEGÚN SISTEMA BETHESDA 2014.	24
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA AGENCIA INTERNACIONAL CONTRA EL CÁNCER DE LOS SEROTIPOS DE VPH QUE INFECTAN LA MUCOSA GENITAL.	28
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS PARA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR VPH.	40
TABLA 4. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN LAS GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA COLOMBIANA DE CÁNCER DE CÉRVIX INVASOR.	44
TABLA 5. TAMAÑO DE LA MUESTRA (EN MUESTRAS ALEATORIAS).	52
TABLA 6. MATRIZ DE VARIABLES.....	54
TABLA 7. CRONOGRAMA.	62
TABLA 8. PRESUPUESTO.	62
TABLA 9. GRUPO DE TRABAJO.....	64

Glosario

Apoptosis: proceso de muerte celular programada, caracterizada por ciertos cambios morfológicos.

Atipia: anomalía en las células de un tejido.

Cáncer: engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo.

Carcinógeno: cualquier sustancia que causa cáncer.

Carcinógeno del grupo 1: esta categoría se usa cuando existe suficiente evidencia de ser carcinógeno en humanos.

Carcinógeno del grupo 2A: el agente (mezcla) es probablemente carcinógeno para los seres humanos. Hay limitada evidencia de efecto carcinógeno en humanos y suficiente evidencia de efecto carcinógeno en animales de experimentación.

Carcinógeno del grupo 2B: el agente (mezcla) es posiblemente carcinógeno para los seres humanos. La circunstancia de exposición exige exposiciones que son posiblemente carcinógenas para los seres humanos.

Carcinógeno del grupo 3: el agente (mezcla o circunstancia de la exposición) no es clasificable en cuanto a su efecto carcinógeno para los seres humanos.

Carcinógeno del grupo 4: el agente (mezcla o circunstancia de la exposición) probablemente no es carcinógeno para los seres humanos.

Carcinoma: tumor maligno que se forma a partir del tejido epitelial de los órganos.

Citoquinas: sustancias polipeptídicas producidas por múltiples tipos celulares, que actúan como modificadores de las respuestas biológicas.

Colposcopia: procedimiento para el que se emplea un instrumento con fuente luminosa y aumento denominado colposcopio con el objetivo de evaluar las características morfológicas de la vulva, la vagina y el cérvix.

Condiloma: tumor benigno que se transmite por vía sexual y afecta a la piel o a las mucosas de la zona anal y genital.

Displasia: presencia de células anormales en un tejido o un órgano. La displasia no es cáncer, pero en ocasiones progresa a cáncer.

Ectopia: anomalía en la situación de un órgano, y especialmente de las vísceras.

Epigenética: estudio de los cambios que activan o inactivan los genes sin cambiar la secuencia del ADN, a causa de la edad y la exposición a factores ambientales (alimentación, ejercicio, medicamentos y sustancias químicas).

Etiología: ciencia centrada en el estudio de la causalidad de la enfermedad.

Factor de riesgo: cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

Genotipificación: es el procedimiento mediante el cual se obtiene el genotipo (huella de ADN o perfil genético) de un organismo.

Histerectomía: operación quirúrgica que consiste en extirpar el útero total o parcialmente.

Inmunocompetencia: capacidad de producir una respuesta inmune normal.

Menarquia: aparición de la primera menstruación.

Metaplasia: transformación patológica de las células al estar sometidas durante un largo periodo de tiempo a estímulos irritantes.

Metástasis: proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició.

Morbilidad: presentación de una enfermedad o síntoma de una enfermedad, o a la proporción de enfermedad en una población. La morbilidad también se refiere a los problemas médicos que produce un tratamiento.

Multiparidad: paciente que ya ha tenido partos, ya sea vaginal o por cesárea.

Mutaciones: modificación que se produce en los datos genéticos de un organismo viviente. Dicha alteración, que puede resultar hereditaria, implica una modificación de sus características.

Neoplasia: lesión con características histológicas asociadas a carcinoma invasivo pero las células tumorales están confinadas al epitelio de origen, sin invasión de la membrana basal.

Oncogenes: genes cuyas modificaciones para el aumento de función inducen transformación celular neoplásica.

Paridad: Número total de embarazos de una mujer, incluyendo abortos.

Patología: estudio de los trastornos anatómicos y fisiológicos de los tejidos y los órganos enfermos, así como los síntomas y signos a través de los cuales se manifiestan las enfermedades y las causas que las producen.

Polimorfismos: diversidad de aspecto que, en algunas especies, presentan los individuos de una población en el mismo estadio de desarrollo.

Prevalencia: Número de casos existentes de una enfermedad respecto al total de la población en estudio, durante un periodo específico.

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AGC: atipia de células glandulares.

AIS: Adenocarcinoma in situ.

ASCUS: Células escamosas atípicas de importancia no determinada (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance).

ASC-H: Células escamosas atípicas (atypical squamous cells), no se puede descartar HSIL.

HUA: Hemorragia uterina anormal.

LIEAG/HSIL: Lesiones escamosas intraepiteliales de grado alto (high-grade squamous intraepithelial lesions).

LIEBG/LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (low-grade squamous intraepithelial lesion).

NIC: Neoplasia intraepitelial cervical.

NK: Células natural killer.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

VPH: Virus del papiloma humano.

ITS: Infección de transmisión sexual.

Resumen

Objetivo: Identificar los principales factores de riesgo asociados al cáncer de cérvix en mujeres entre 30 y 65 años de edad y estimar su prevalencia en una IPS de la ciudad de Bogotá.

Materiales y métodos: Por medio de un estudio descriptivo, de corte transversal se busca identificar a las mujeres entre 30 - 65 años edad asistentes al servicio de ginecología y obstetricia de una IPS de la ciudad de Bogotá durante el año 2020, mediante la revisión de historias clínicas con una muestra de 848 mujeres, las cuales, se seleccionaron por medio de muestreo aleatorio simple, posteriormente se les aplicará un cuestionario donde se les preguntarán variables sociodemográficas y principales factores de riesgo para el cáncer de cérvix descritos en la literatura mundial. Posteriormente se procederá a hacer un análisis de todas la variables y su grado de asociación.

Conclusiones: Existen múltiples factores de riesgo relacionados con el desarrollo de cáncer de cérvix en Colombia, que abarcan aspectos biológicos, personales, obstétricos, relacionados al sistema de salud y otras misceláneas, es relevante abordar estrategias de prevención que impacten la mayoría de factores de riesgo con el fin de evidenciar cambios a nivel de incidencia y morbimortalidad.

Palabras clave: Neoplasia del cuello uterino, factores de riesgo, virus del papiloma humano, Colombia.

Abstract

Objective: To identify the main risk factors associated with cervical cancer in women between 30-65 years old and estimate its prevalence in an IPS in Bogotá.

Materials and methods: Through a descriptive, cross-sectional study, we seek to identify women between 30-65 years of age with a diagnosis of cervical cancer from an IPS in the city of Bogotá during 2020 through the review of their medical histories and a questionnaire using a sample of 848 women, in the questionnaire they will be asked about sociodemographic variables and main risk factors for cervical cancer described in the world literature. Then, an analysis of all the variables and their degree of association to cervical cancer will be made.

Conclusions: There are multiple risk factors related to the development of cervical cancer in Colombia, which include biological, personal, obstetric aspects, related to the health system and other miscellaneous; it is relevant to address prevention strategies that impact the majority of risk factors in order to show changes at the level of incidence and morbidity and mortality.

Key words: Cervical cancer, risk factors, human papillomavirus, Colombia.

Introducción

El cáncer de cérvix es uno de los cánceres ginecológicos con tasas de incidencia y mortalidad más altas en el mundo, por lo cual es calificado como una problemática de interés en salud pública. Para Colombia en 2018, representó el cuarto cáncer más frecuente en mujeres de todas las edades, a pesar de todas las estrategias de promoción y prevención que se han planteado durante los últimos años (1). Las estrategias de tamización, como la citología cervicovaginal y la prueba de ADN-VPH, históricamente se han enfocado en los cambios morfológicos cervicales y en la detección viral (2). Sin embargo, hay otros factores de riesgo (demográficos, ginecoobstétricos, socioeconómicos, entre otros) que han sido descritos a nivel mundial y que se consideran importantes en la génesis de la neoplasia (3).

Teniendo en cuenta que el cáncer de cérvix es tratable si se logra una detección temprana, e incluso potencialmente prevenible si se modifican algunos factores de riesgo, es fundamental estudiar estos factores en una muestra de mujeres colombianas, con el fin de obtener información actualizada acerca de las variables que tienen un rol importante en el desarrollo de la neoplasia cervical en nuestro medio.

El presente protocolo propone la realización de un estudio de corte transversal cuya finalidad es identificar estos factores de riesgo en nuestra población, para no extrapolar datos obtenidos en estudios que no han sido realizados en Colombia. Teniendo en cuenta lo anterior, se tomará una muestra de mujeres de 30 a 65 años asistentes a una IPS de la ciudad de Bogotá en quienes se aplicará un cuestionario con el fin de describir las características sociodemográficas y posibles factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix en este grupo poblacional.

Planteamiento del problema

Se estima que para 2018 el cáncer de cérvix tuvo una incidencia a nivel mundial de 13,1 casos por cada 100.000 mujeres (4). En ese mismo año se reportaron 569.847 casos nuevos, de los cuales se estima que el 9,9% corresponden a el Caribe y América Latina (4). Según el Observatorio Global de Cáncer y la Organización Mundial de la Salud, en Colombia se presentaron 3.853 casos nuevos para el año 2018, alcanzando una incidencia de 12,7 casos por 100.000 mujeres (1). Dichas cifras sugieren un descenso en la incidencia respecto al 2012, la cual fue de 18,7 por cada 100.000 mujeres (1).

Respecto a las tasas de mortalidad a nivel mundial se reporta una cifra de 6,9 casos por cada 100.000 mujeres en el año 2018, con una tasa de mortalidad estandarizada para la edad de 25,2 por cada 100.000 mujeres entre 30 y 65 años de edad (1). En Colombia, se ha visto un descenso en los últimos años pasando de 7,08 casos por cada 100.000 mujeres para el año 2013 a 5,7 casos por cada 100.000 mujeres en 2018 (1,5). Dicho descenso se encuentra asociado en parte a la implementación progresiva de políticas públicas dirigidas a su disminución, entre otras, a trabajo vés de programas de tamización y detección temprana de cáncer de cérvix (2). Si bien dichas tasas representan un avance en el control de la enfermedad, las mismas siguen siendo muy elevadas con respecto a otros países latinoamericanos en donde el cáncer de cérvix ocupa la cuarta causa de muertes en mujeres, mientras que en Colombia en el periodo de 2007-2011 representó la segunda causa de mortalidad femenina, por lo que sigue siendo un problema de salud pública (6).

Por su parte, los efectos sobre la salud individual y la calidad de vida en la mujer son producto tanto de la enfermedad per sé, como del tratamiento al que se ven sometidas (7). Si bien no todos los casos llevan a un desenlace fatal, estudios realizados en ciudades como Cartagena y Cali demuestran un impacto negativo sobre la autoestima y la calidad de vida de la mujer, encontrando dentro de los grupos más afectados, mujeres con bajos ingresos (7). A su vez, una de las esferas más afectadas en estos

pacientes es la mental y emocional, encontrando de manera frecuente la presencia de síntomas como ansiedad, depresión, temor a futuros exámenes diagnósticos, cambios en la apariencia, la presencia de un segundo cáncer y/o al manejo de la enfermedad en general (7). De la misma manera los efectos secundarios del tratamiento con radioterapia genera cambios y síntomas locales en la zona genital que suelen llevar a una autopercepción negativa afectando directamente la salud sexual de las mujeres (7). Adicionalmente, esta enfermedad es considerada una de las principales patologías que se relacionan con un gran número de años potencialmente perdidos en los países de bajos y medianos ingresos, lo cual contribuye a tener una mayor carga de la enfermedad (8).

Como etiología principal para el cáncer de cérvix se encuentra la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Sin embargo, asociado a éste se encuentran otros factores de riesgo como el inicio precoz de la actividad sexual, la cantidad de parejas sexuales, conductas sexuales de riesgo, otras infecciones de transmisión sexual, número de hijos, tabaquismo, uso de métodos anticonceptivos (principalmente los anticonceptivos orales), factores psicosociales, nivel de escolaridad, educación en salud y variables relacionadas al acceso a la salud (9).

Al ser el VPH una infección de transmisión sexual altamente prevalente con más de 200 serotipos diferentes, algunos con alto grado carcinogénico, en Colombia se han desarrollado programas para prevenir, detectar y tratar oportunamente tanto el VPH como el cáncer de cérvix. De manera específica, se han desarrollado campañas de promoción y prevención para incentivar la vacunación en niñas preadolescentes, y por otro lado, la citología cervicovaginal en mujeres de 30 a 65 años (10, 11).

Si bien dichas estrategias representan un avance significativo en la detección y control de la enfermedad, la incidencia y mortalidad de la misma sigue siendo alta, lo que indica que, a pesar del énfasis en la detección temprana de VPH, siguen existiendo otros factores implicados en el desarrollo de la patología que se están pasando por alto, lo cual implica vacíos en el conocimiento frente a factores actualmente asociados al cáncer de cérvix en Colombia (11). De acuerdo a lo anterior y en aras de

profundizar en la comprensión de dicha entidad en Colombia, el presente trabajo busca responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son los principales factores de riesgo asociados al cáncer de cérvix en mujeres de 30-65 años en una IPS de Bogotá en el año 2020?

Justificación

El cáncer de cérvix es una patología generalmente prevenible que representa un problema de salud pública dada su incidencia y mortalidad, que siguen siendo altas a pesar de las estrategias de promoción y prevención que se han implementado en Colombia. Dichos programas suelen enfocarse en el VPH como único factor de riesgo, y en ocasiones le restan importancia a otros elementos que han sido descritos en la literatura a nivel mundial como variables implicadas en el desarrollo y pronóstico de esta patología.

El presente protocolo es de gran interés médico, científico y social ya que al identificar factores de riesgo que actualmente están relacionados con el desarrollo de cáncer de cérvix en las mujeres en Bogotá, aportará información sobre la caracterización de estas variables en la población colombiana, lo que permitirá a las entidades pertinentes el desarrollo de futuros estudios y diseño de estrategias integrales de promoción y prevención, que puedan contribuir a la disminución de la incidencia, prevalencia, mortalidad y carga de la enfermedad.

Objetivos

Objetivo general

Identificar los principales factores de riesgo asociados al cáncer de cérvix en mujeres entre 30 y 65 años de edad y estimar su prevalencia en una IPS de la ciudad de Bogotá.

Objetivos específicos

- Determinar las características sociodemográficas asociadas al cáncer de cérvix en mujeres entre 30 y 65 años de edad con cáncer de cérvix.
- Identificar los principales factores de riesgo clínico asociados al cáncer de cérvix que han sido descritos en la literatura a nivel mundial.

Marco teórico

Cáncer de cérvix

El cáncer se define como el crecimiento no controlado de las células del organismo. Se considera cáncer de cérvix cuando esta división celular no regulada se presenta a nivel de las células previamente sanas. Anatómicamente el cérvix se encuentra en la zona inferior del útero, mide aproximadamente 4cm y cursa con variaciones a través de la vida de la mujer por cambios hormonales, ciclo menstrual o por los partos (12). El cérvix se encuentra conformado por dos partes: endocérvix, la zona glandular productora de moco, y el exocérvix que es la zona más distal al útero y más proximal a la vagina siendo este último formado por tejido epitelial plano no queratinizado (13).

Epidemiología

Para 2018, a nivel mundial, la incidencia de cáncer de cérvix era de 13.1:100.000, este mismo año se presentaron 569.847 casos a nivel mundial, donde Latinoamérica y el Caribe tuvieron el 9.9% de ellos, siendo estos 56.187 casos (4), con una tasa de incidencia bruta y ajustada para el continente de 17 y 14.6:100.000 respectivamente (14). Por otro lado, la mortalidad mundial fue de 6.9:100.000, con 311.365 fallecimientos, donde Latinoamérica y el Caribe representó el 9.1% de ellos con 28.318 muertes (4). Las tasas brutas y ajustadas por edad de mortalidad fueron 8.9 y 7.1:100.000, respectivamente (14).

Se sabe que el cáncer de cérvix es una enfermedad que se relaciona con el grado de pobreza y las desigualdades en el sistema de salud (15). Países latinoamericanos de bajos ingresos como Bolivia, Nicaragua y Honduras reportan una tasa de incidencia mayores a 35:100.000, mientras que por el contrario países que presentan mayores ingresos como Puerto Rico tienen una tasa de incidencia de 7,5:100.000 (16). De la misma manera, existen incidencias distintas dentro de los mismos países, por

ejemplo en México, Chile, Argentina y algunas regiones de Colombia, donde se comparten dichas inequidades y distribuciones geográficas distintas de riqueza (16).

Según el Observatorio Global de Cáncer, en Colombia, la incidencia de cáncer de cérvix para 2018 fue de 12.7:100.000. Fue el cuarto cáncer más frecuente en mujeres de todas las edades, siendo el 7.1% de todos los casos nuevos de cánceres reportados en mujeres, con 3.853 casos (1). Para ese mismo año, la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 5.7:100.000 (1). Se considera el cáncer de cérvix como un cáncer ginecológico prevenible y curable cuando se hace una detección en estadios tempranos de la enfermedad (12). Colombia tiene una incidencia de cáncer de cérvix similar a países de igual estatus económico. A pesar de esto, la incidencia intrínsecamente varía dependiendo de la región del país, donde se observa que las tasas de incidencia y mortalidad aumentan e incluso se duplican en distintos departamentos (17). Aquellos con mayores razones estandarizadas de mortalidad (REM) en 2007 - 2013 fueron Arauca, Meta y Caquetá, mientras que San Andrés y Providencia y Bogotá tuvieron las REM más bajas (17). Si bien los registros epidemiológicos pueden estar infravalorados por la falta de registro y reporte de muertes atribuidas a cáncer de cérvix, las tasas de mortalidad continúan estando dentro de las más altas para cánceres ginecológicos dentro de los países latinoamericanos (6).

Fisiopatología

El cáncer es una patología en la que la morfología del tejido afectado cambia. Las células, que usualmente siguen un ciclo para dividirse y tienen procesos de reparación, empiezan a multiplicarse de manera anómala. Fallan los mecanismos de reparación del ADN celular y el resultado es un tejido que crece a una velocidad anormal, resulta en daño a los órganos circundantes y en estadios más avanzados puede invadir tejidos a distancia (metástasis) (18).

2.1. Histología

El cérvix se compone de varios tipos celulares: hacia la parte superior presenta epitelio glandular y hacia la parte inferior epitelio plano. La unión entre estos epitelios se conoce como zona de transición, la cual cambia su ubicación a lo largo de la vida de la mujer (19). En ocasiones, el epitelio glandular de la parte superior se ve expuesto al pH vaginal ácido y puede ocurrir un proceso de metaplasia escamosa, en el que las células glandulares cercanas a la zona de transición se convierten en epitelio escamoso. Cuando hay cambios de los tipos celulares del cérvix hay posibilidades de descontrol en el ciclo celular y por lo tanto de cambios neoplásicos (19).

El cáncer de cérvix resulta de cambios tanto genéticos como epigenéticos; teniendo en cuenta el virus del papiloma humano como principal factor de riesgo para generar esta patología, dentro de los cambios genéticos está la integración del ADN del virus al material genético de la célula, lo que resulta en displasia celular (20).

Los cambios histológicos precursores de cáncer de cérvix que se reportan en la citología cervicovaginal son reportados en el sistema Bethesda, que fue creado en 1988 con el ánimo de estandarizar los reportes de citología ginecológica. El sistema Bethesda evalúa el tipo de muestra, si esta es adecuada o no, y describe hallazgos no neoplásicos, organismos y anormalidades en células epiteliales o glandulares. A groso modo se pueden obtener 4 resultados generales: negativo para lesión intraepitelial o malignidad, anormalidad de células epiteliales (escamosas o glandulares), otro (por ejemplo células endometriales, microorganismos) y reporte de calidad de muestra insatisfactoria. En este último caso se debe tomar una nueva citología tres o cuatro semanas después de la primera, con el fin de permitir la reepitelización del cérvix (21,22, 23, 24).

Teniendo en cuenta que dentro de todos los resultados que se pueden obtener en una citología, como se aprecia en la Tabla 1, son las anormalidades en células epiteliales las que tienen importancia en el diagnóstico temprano de cáncer de cérvix (y se debe citar nuevamente a la paciente para realizar

colposcopia + biopsia según hallazgos), serán descritas a continuación. Hay que tener en cuenta que una anomalía en células escamosas no necesariamente significa un cambio neoplásico, y por esto se considera la citología como una herramienta de tamización y no de diagnóstico, así que las pacientes con anomalías en la citología son llevadas a toma de biopsia por colposcopia (21, 22, 23).

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US): hace referencia a una lesión de bajo grado, que suele estar relacionada con infección por VPH. Los cambios por inflamación deben ser excluidos. La información no es suficiente para ser interpretada con certeza (21, 25).
- Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H): son lesiones que suelen ser de alto grado. Hay dos patrones: metaplasia atípica (inmadura) en el que se observa células pequeñas con núcleo grande y patrón en placas de células superpuestas (22, 25, 26).
- Lesión intraepitelial escamosa: es un término que agrupa alteraciones de las células escamosas no invasivas, como displasia, condiloma plano, neoplasia intraepitelial y carcinoma in situ (26).
 - Lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL): incluye cambios provocados por infección por VPH y displasia leve (NIC I) (26).
 - Lesión intraepitelial de alto grado (HSIL): incluye displasia moderada (NIC II), displasia severa (NIC III) y carcinoma in situ (26).

Tabla 1. Resultados e interpretación de citología, según sistema BETHESDA 2014.

Resultado	Interpretación
Negativo para lesión intraepitelial o malignidad	No existe evidencia celular de neoplasia
Hallazgos no neoplásicos (opcional)	Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo.
	Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluye reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivos intrauterinos.

		Células glandulares en mujeres con histerectomía.		
Organismos		<i>Trichomonas vaginalis</i> .		
		Elementos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Candida</i> .		
		Cambios de la flora vaginal sugestiva de vaginosis bacteriana.		
		Bacterias morfológicamente compatibles con <i>Actinomyces</i> .		
		Cambios celulares compatibles con herpes simple.		
		Cambios celulares compatibles con citomegalovirus.		
Anormalidad de células epiteliales	Células escamosas	Células escamosas atípicas	Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).	
			Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).	
			Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC I / displasia leve.	
			Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC II-III / CIS / displasia moderada y severa.	
			Carcinoma de células escamosas.	
	Células glandulares	Células glandulares atípicas	Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede apreciar origen).	
			Células glandulares con atipias a favor de neoplasia.	
				Adenocarcinoma endocervical in situ.
		Adenocarcinoma	Endocervical, endometrial, extrauterino.	
			Sin especificar.	
		Otras neoplasias malignas (especificar).		
Otro	Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).			

(Adaptación de Moreno Barrios. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 2017)

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo relacionado con el cáncer de cérvix es la infección por el virus del papiloma humano, pero también se han descrito otros que pueden ser coadyuvantes en el desarrollo del mismo (27).

Virus del Papiloma Humano (VPH)

En esta familia de virus se encuentran más de 130 diferentes genotipos virales, los cuales están conformados por doble cadena de ADN (28, 29). Los tejidos que serán blanco de infección por VPH son aquellos conformados por epitelios y mucosas ya que aquí sucede la replicación del virus, éste ingresa a las células basales o germinales por medio de una lesión abierta o incluso de microtrauma (30). Una vez el virus ingresa a las células, el genoma de éste continuará en un estado episomal, es decir, con el ADN completo y con un número de copias bajo, aproximadamente entre 10 a 200 copias. Posterior a esta infección inicial, se da una fase proliferativa, en la cual aumenta el número de células basales que poseen en su interior el genoma viral (30).

El genoma de los VPH está conformado por ocho proteínas distintas: seis que son de transcripción temprana (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) y dos que son de transcripción tardía (L1 y L2). Aquellas proteínas de transcripción temprana se encargan de diferentes actividades como regular la replicación de ADN y ARN viral, interferir en el control de ciclo celular e intervenir en la transformación celular (30). A su vez, las proteínas L1 y L2, tienen la función de formar la estructura de la cubierta viral que va a envolver el ADN formando de esta manera las partículas virales con capacidad infecciosa conocidas como viriones (30).

Las oncoproteínas E6 y E7 mencionadas anteriormente, cumplen un papel fundamental en el desarrollo de una lesión maligna secundaria a VPH, la oncoproteína E6 se unirá a la proteína supresora de tumores p53 quien se activa gracias a la fosforilación de proteínas que son sensibles al daño del ADN, esta unión de la E6 con el gen p53 causa que la célula no entre en apoptosis y persista el virus en su interior. En los serotipos clasificados como de bajo riesgo, la E6 sintetizada por ellos posee una menor capacidad de unión a la p53, debido a este cambio la célula puede entrar en apoptosis, esto explica porqué las lesiones que causan estos serotipos son benignas. La oncoproteína E7 se encarga de promover la transcripción viral y de degradar la proteína supresora de tumores pRB, de una manera similar como lo

hace la E6 con la p53. Por otro lado, en los serotipos de alto riesgo el genoma viral se integra al genoma de la célula y esta integración del genoma se ha ligado con la transformación de una lesión de alto grado a cáncer invasivo. En lesiones persistentes a través del tiempo, el genoma viral causa que las células basales ignoren el daño del ADN, por lo cual estas fallas se acumulan (9,31).

La infección por VPH se ha descrito como el factor de riesgo más ampliamente relacionado con el cáncer de cérvix, lo cual ha llevado a muchos programas de salud pública a implementar pruebas para diagnóstico de infección por VPH a mujeres de 30 a 65 años de edad (28).

Clínicamente el VPH puede pasar asintomático, sin embargo, en estadios avanzados puede manifestarse con hemorragia uterina anormal, disuria, estreñimiento, hematuria, obstrucción ureteral, entre otras (9, 3, 29).

Serotipos: En la actualidad se han identificado más de 130 tipos de VPH, aproximadamente 50 de estos son capaces de infectar el tracto genital (28). Los diferentes genotipos se han clasificado en serotipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) y VPH de alto riesgo (VPH-AR) de acuerdo a las lesiones que causan. En el grupo de VPH de alto riesgo están presentes los serotipos VPH-16, -18, -31, -33, -45, -52 y -58, entre otros. Estos se encuentran relacionados al progreso de diversos tipos de cánceres anogenitales incluyendo el cáncer de cervix, vaginal, de pene y anal (30).

La Agencia Internacional contra el Cáncer ha propuesto una clasificación de los serotipos de VPH que infectan la mucosa genital en cuatro grupos como se evidencia en la Tabla 2 (28). Los serotipos considerados de bajo riesgo, componen este grupo ya que las lesiones que causan son usualmente benignas, siendo en su mayoría verrugas. Sin embargo, los serotipos de VPH 16 y 18, están categorizados como de alto riesgo debido a que se ha demostrado una fuerte asociación con el desarrollo de tumores invasivos con un alto grado de malignidad en el serotipo 16 y carcinoma pobremente diferenciado con compromiso de ganglios linfáticos en el caso del serotipo 18 (9, 29).

Tabla 2. Clasificación de la agencia internacional contra el cáncer de los serotipos de VPH que infectan la mucosa genital.

Grupo	Serotipos
Primer grupo o grupo de alto riesgo	VPH - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59
Grupo 2A o grupo probablemente carcinogénico	VPH-68
Grupo 2B o grupo posiblemente carcinogénico	VPH - 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73,82, 85, 97
Grupo 3 o grupo de bajo riesgo	VPH - 6, 11

(Elaboración propia a partir de Trujillo E, Morales N, Buitrago O, Posso H, Bravo M. Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de Bogotá con anomalías en la citología cervicouterina. Revista Colombiana de Cancerología. 2016)

Es importante conocer los factores de riesgo para el cáncer de cérvix diferentes del VPH ya que estas variables pueden cambiar el curso de la enfermedad y actuar como agravantes de la patología. Adicionalmente, existe un porcentaje de casos en los que se ha presentado esta patología sin la coinfección por VPH. Se ha postulado una teoría en la que hay una acumulación de daños genéticos que llevan al desarrollo de cáncer de cérvix, ya sea porque las células epiteliales poseen la capacidad de desarrollar lesiones malignas y/o porque los genes implicados en la patogénesis asociada al VPH podrían de forma espontánea presentar mutaciones que llevarían al cáncer (9).

Variables socioeconómicas

Ingresos: se ha encontrado en países como Perú, que el 44,1% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix acuden a un centro de salud cuando su enfermedad se encuentra en un estadio avanzado. Hay una relación entre el nivel de pobreza y el cáncer de cérvix avanzado: a mayor nivel de pobreza hay una mayor proporción de pacientes a las que se les hace un diagnóstico tardío (32). En este mismo estudio se encontró que en el decil más pobre, el 62,5% de los casos de cáncer cérvix se diagnosticaron en un estadio avanzado, mientras que en el decil menos pobre esto ocurrió en el 32,4% de los casos, así se

concluyó que la proporción de casos de cáncer de cérvix que se diagnostican de manera tardía es un 65,2% en el decil de ingresos económicos mayores con respecto al decil más pobre (32).

Factores de riesgo demográficos

Nivel educativo: en las mujeres con menor nivel educativo se encontró un inicio temprano de la vida sexual, asociado a desconocimiento sobre el cáncer de cérvix, sus respectivos factores de riesgo y prevención. La importancia del nivel educativo radica principalmente en la educación sexual permitiendo que las pacientes conozcan la existencia de las ITS, entre éstas el VPH y eviten conductas sexuales de riesgo, ya que se ha demostrado que un mayor nivel educativo y mejor educación sexual permite cambios en las conductas sexuales de las adolescentes (33, 34).

Estado civil: se considera una asociación entre el estado civil y la infección por VPH, puesto que el comportamiento sexual de una persona es determinante para infectarse. Se ha encontrado relación entre mayor posibilidad de contraer un serotipo de VPH de alto riesgo y el ser soltera, en comparación con otros estados civiles (35). Sin embargo, en Latinoamérica se ha visto una discordancia en los resultados obtenidos a este respecto, lo que parecería indicar que no hay relación causal entre el estado civil y el riesgo de displasia cervical (36).

Factores de riesgo dados por antecedentes personales

Consumo de alcohol: entre los factores asociados a la progresión del VPH hacia una enfermedad maligna se encuentra el alcohol, el cual se considera un carcinógeno del grupo 1. Un consumo de riesgo de alcohol se relaciona con desarrollo de displasia cervical temprana en mujeres con serotipo de VPH de alto riesgo e incrementa el riesgo de cáncer. Así mismo, pacientes con una carga viral de ADN VPH alta y consumo de alcohol de riesgo reportaron más lesiones preneoplásicas en comparación con los bebedores ligeros y no bebedores (37, 38).

La explicación fisiopatológica del daño ocasionado por el alcohol se basa en la disminución del número y actividad citotóxica de las células natural killer (NK) las cuales tienen como función eliminar las células tumorales e infecciosas y hay una disminución en la producción de citocinas en las células NK en el tejido infectado asociado a replicación viral activa (37, 38).

Tabaquismo: se considera un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix ya que aumenta el riesgo de que la infección por VPH sea persistente (39). Se han postulado varios mecanismos que generan esto; por un lado, el ADN de las células epiteliales del cuello uterino está expuesto directamente a la nicotina y la cotinina, los cuales son carcinogénicos debido a sus efectos como inhibición de la apoptosis y aumento de la microvascularización (40). Por otra parte, el cigarrillo contiene sustancias como los hidrocarbonados policíclicos y las aminas aromáticas, los cuales al reaccionar en el organismo van a generar metabolitos con capacidad mutagénica y que se han asociado a una mayor integración del VPH al genoma de la célula epitelial (41). Las pacientes con hábitos tabáquicos, adicionalmente presentan anomalías en el sistema inmune generando así inmunosupresión local a nivel cervical, causando una disminución en la capacidad del huésped para desarrollar una adecuada respuesta inmune contra las infecciones (40,41). Adicionalmente, se ha observado una menor regresión de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIE-BG) en un plazo de 2 años (40).

Factores de riesgo dados por antecedentes ginecoobstétricos

Inicio temprano de vida sexual: Durante el periodo de adolescencia se ha descrito mayor sensibilidad de los tejidos cervicales a agentes tales como el VPH. También se conoce que el tiempo de exposición al VPH es mayor si hay un inicio temprano de la vida sexual (10, 42). Adicionalmente, se han descrito componentes del semen que alteran las células epiteliales cervicales (43).

Vacunación contra VPH: como ya fue descrito, la infección persistente por serotipos de alto riesgo de VPH es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix (44, 45, 46).

Debido a la frecuencia de presentación de este virus, aproximadamente el 80% de las mujeres la adquieren durante su vida (47). Sin embargo, se desconoce si una infección natural genera inmunidad a largo plazo, mientras que se sabe que la vacuna estimula la producción de anticuerpos séricos. Se ha observado una mejor respuesta inmunológica en mujeres menores de 15 años, y de esta manera una persona con el esquema de vacunación completo se encuentra protegida contra los principales serotipos de alto riesgo; es entonces ideal iniciar el esquema antes del inicio de la vida sexual (48).

Número de compañeros sexuales: El número de compañeros sexuales es uno de los marcadores de la cantidad aproximada de exposiciones al VPH (9). Esto se debe a que posterior al contacto sexual los espermatozoides llegan y de manera rápida ingresan al canal endocervical, un gran número de estos se quedan en los pliegues cervicales y así mismo en la unión escamo columnar, el cuál es el sitio más vulnerable para desarrollar una neoplasia (9). Adicionalmente, para que de forma fisiológica ocurra la fertilización, el plasma seminal contiene una gran cantidad de agentes inmunosupresores que actuarán en el cuerpo de la mujer, protegiendo así a los espermatozoides de la reacción inmune que genera el tracto cervical y uterino, esta inmunosupresión local y transitoria aunada a la presencia de carcinógenos actúa como un cofactor que acelera el desarrollo de la neoplasia (9, 49).

Antecedente familiar de cáncer de cérvix: se considera que las mujeres que tienen una madre o hermana con cáncer de cérvix tienen de dos a tres veces más riesgo de generar la enfermedad en el transcurso de la vida (50, 51). Se pueden encontrar familias con tasas altas de cáncer ginecológico asociado a genes específicos. De hecho, se conoce que hay aproximadamente 500 genes asociados a carcinogénesis a nivel cervical debido a mecanismos de metilación, amplificación, polimorfismos, mutaciones y cambios en su expresión; entre estos genes se encuentran los protooncogenes EGFR, MYC, ERBB2, CCND1, HRAS y cIAP1. De estos genes mencionados, el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) se asocia directamente con cáncer, incluido el cáncer de cérvix (52, 53, 54).

Paridad y partos vaginales: se describe un aumento en el 80% del desarrollo de lesiones intraepiteliales en mujeres con más de 2 partos frente a mujeres nulíparas (55). Este aumento en el riesgo, se ha demostrado que es directamente proporcional al número de hijos que tenga la paciente es decir, se cuadruplica el riesgo, en mujeres con 7 hijos o más, y se quintuplica en aquellas con 12 hijos o más (55). Así mismo se ha descrito que las mujeres que han tenido uno o más partos vaginales tienen un riesgo de más del 70% de tener una lesión intraepitelial comparadas con aquellas que tuvieron sus partos por cesárea (10, 55, 56). A menor edad en el primer parto, mayor riesgo hay de desarrollar cáncer de cérvix, el riesgo es 13 veces mayor en mujeres que tuvieron su primer parto antes de los 20 años (43).

Entre los cambios morfológicos durante las primeras semanas de gestación se evidencia una eversión en el epitelio columnar, lo que se conoce como ectopia y se va incrementando en el transcurso del embarazo (57). Así mismo los cambios metaplásicos se incrementan, especialmente en el primer trimestre y se presenta en mayor medida en mujeres multíparas (57). Estos cambios morfológicos se asocian con el desarrollo de cáncer de cérvix, porque la zona de transformación cervical se encuentra expuesta y favorece la adquisición del VPH y demás infecciones que faciliten la presentación de la enfermedad y la persistencia del virus en el tejido (10, 43, 58).

Hallazgo anormal en la citología: La NIC sucede aproximadamente una década antes que el cáncer invasivo, y poseer el antecedente de una NIC hace más probable el desarrollo de un cáncer invasor (59). La NIC I hace regresión en un 57% de los casos, pero avanza a carcinoma in situ en un 11% de los casos y puede llegar a un cáncer invasor en el 1% de los casos (59). Una NIC II tiene una regresión un poco más baja, siendo esta de aproximadamente 40% de las veces, una progresión a carcinoma in situ mayor de 22% y paso a neoplasia invasora en un 5% de los casos (59). Por su parte, una NIC III tiene una tasa de regresión significativamente más baja, siendo del 32%, con una progresión a cáncer invasor del 12% (59). Entre $\frac{1}{3}$ y $\frac{2}{3}$ de los casos de LIEAG avanzarán a cáncer cervical si no se les da tratamiento (16, 60).

Desconocimiento de resultados de citología: en Bogotá durante el 2019 y en los primeros meses del 2020 aproximadamente 18 mil de las citologías realizadas tuvieron un resultado anómalo y de éstas, 4 mil resultados no fueron reclamados, por lo cual muchas mujeres desconocen que tienen lesiones preinvasivas o incluso cáncer de cérvix (61). Para realizar un diagnóstico certero, es de vital importancia el seguimiento de la paciente, hay que tener en cuenta que varias de ellas por temas económicos o logísticos no asisten para conocer los resultados, entre otras de las causas se encuentran el desconocimiento de que se deben realizar una nueva evaluación o no acuden porque les da miedo recibir malas noticias (61).

No uso de métodos de barrera: los métodos de barrera se han descrito como factores protectores para el desarrollo de cáncer de cérvix, debido que evitan la transmisión sexual del VPH (43). El uso de condón se asocia a su vez a prevención de lesiones premalignas previniendo la perduración de la infección y su posterior progresión a malignidad, sin embargo se cuestiona el nivel de protección brindado por los métodos de barrera frente al VPH debido a que este virus se puede encontrar en zonas que no cubre el condón (62). La disminución del riesgo es de aproximadamente del 60-70% con el uso de métodos de barrera y el uso de este se encuentra en menor proporción en mujeres con conductas sexuales de alto riesgo (62, 63).

Uso de anticonceptivos orales: existe un mayor riesgo de cáncer cervical en pacientes con uso actual y a largo plazo de anticonceptivos orales, cuyo riesgo disminuye después de suspenderlos (64). Estudios como la Investigación Prospectiva Europea sobre el cáncer y la nutrición (EPIC) han demostrado que los altos niveles de hormonas circulantes como la testosterona y el estradiol posiblemente se encuentren involucrados en la etiología del cáncer cervical (64).

Hormonalmente existe una relación entre los anticonceptivos y el cáncer de cérvix; se encuentra que los estrógenos y los progestágenos interactúan con los receptores hormonales cervicales, principalmente la progesterona y pueden influir en la historia natural de la infección por VPH. Se cree que la respuesta

hormonal mejora la expresión de los oncogenes E6 y E7 del VPH 16, lo cual lleva a la degradación de los genes supresores de tumores p53 y mejorando la capacidad del ADN viral para transformar células e inducir carcinogénesis (64).

Infección por *Chlamydia trachomatis*: la *Chlamydia* es una bacteria que se transmite por vía sexual, y es una de las infecciones más frecuentes en mujeres jóvenes con vida sexual activa (65). Se conoce que aumenta el riesgo de cáncer de cérvix debido a que causa cambios a nivel cervical por la infección y los cambios inflamatorios crónicos, predisponiendo a su vez a otras infecciones de transmisión sexual como el VPH, y así mismo contribuyendo a la persistencia del virus y facilitando sus cambios neoplásicos (65, 66). La patogénesis de la infección sobre el cérvix que predispone a cáncer se asocia a un mecanismo de inducción de metaplasia en las células escamosas que son las células blanco para el VPH (67, 68).

ITS diferente a *Chlamydia trachomatis*: la inflamación crónica del cérvix, es decir la cervicitis, está estrechamente relacionada con el desarrollo de cáncer cervical; puede ser el resultado de diferentes patologías, entre ellas la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), que a su vez resulta de infecciones bacterianas del cérvix que ascienden hacia el útero y los anexos. La asociación encontrada entre las EPI y el cáncer cervical se debe al desarrollo de un microbioma rico en bacterias que inducen inflamación en el cérvix (69). La vaginosis bacteriana es otra de las causas de disbiosis cervicovaginales que puede conllevar a cervicitis; esta condición altera el microambiente cervicovaginal, lo cual aumenta la posibilidad de padecer una displasia cervical como resultado de la infección anaeróbica (70). Las ITS alteran el microambiente cervicovaginal, y adicionalmente, varios microorganismos se han asociado con la persistencia de infección por VPH, entre ellas *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* y sífilis (69).

Infección por VIH: las infecciones por VPH son altamente prevalentes y persistentes en mujeres con VIH, lo cual las predispone a generar lesiones precancerosas con más recurrencia a diferencia de las

mujeres inmunocompetentes (71). Esto se debe principalmente a que estas mujeres suelen tener periodos de resolución espontánea del virus mucho más largos, y suele ser más marcado cuando se asocian dos o más infecciones por VPH (71). Fisiopatológicamente, la coinfección del virus del papiloma humano junto con el VIH genera una disrupción celular que lleva a la alteración de mecanismos de inmunidad local y sistémica que permiten que la enfermedad progrese; la inmunosupresión generada por el virus del VIH termina entonces en un aclaramiento inadecuado de las infecciones por VPH en general, que usualmente no resuelven. En el caso de la infección por un serotipo de alto riesgo resultará en una manipulación del control del ciclo celular que lleva a la transformación maligna de la célula que no podrá ser eliminada (72).

El estado inmunológico de la paciente también está relacionado con la incidencia y persistencia de la lesión, puesto que las mujeres con bajo recuento de CD4 y alta carga viral de VIH tienen más riesgo de adquirir el VPH, riesgo que se ve reducido cuando se usa terapia antirretroviral. Por otro lado, se ha demostrado que las mujeres con un alto recuento de CD4 (> 500 células / mm³) tienen un riesgo similar de progresión de la enfermedad que las mujeres VIH negativas (73).

Antecedente de aborto: Esta dado por traumatismo cervical durante la instrumentación (legrado, dilatación manual del cuello) para realizar la interrupción del embarazo, teniendo en cuenta que pueden llegar a producirse desgarros cervicales durante el procedimiento (39, 74).

Factores de riesgo asociados al sistema de salud

Oportunidad y acceso a tamización: se ha evidenciado en diferentes estudios que las mujeres enfrentan dificultades en el acceso a tamización y demás componentes del proceso de diagnóstico y tratamiento debido a la fragmentación en la atención de salud en las diferentes compañías prestadoras de servicios (10, 75).

En un estudio realizado en el departamento del Cauca, se evidenció la segmentación de la atención debido a barreras administrativas como el difícil acceso a las citas médicas por problemas en la solicitud, asignación y confirmación de las mismas, de igual modo una demora en autorización de procedimientos, horarios de atención y demás procesos atribuibles al papeleo y trámites administrativos (76).

Tiempo entre tamización, diagnóstico y tratamiento: en estudios realizados en Colombia se encontró que un alto porcentaje de mujeres tuvieron demora de aproximadamente un año entre el diagnóstico y tratamiento de cáncer de cérvix, situación que se ve agravada por el alto porcentaje de mujeres que no reciben de forma oportuna los resultados de sus exámenes (76). Por otro lado, las áreas rurales tienen las coberturas más bajas de los programas de promoción y prevención (77). Todo esto asociado a la migración, las dificultades para contactarse con la paciente, el contar con afiliación al sistema de salud y principalmente la orientación financiera y normalización que tiene el país (78, 79).

Promoción y prevención

Se han implementado estrategias de promoción y prevención contra el desarrollo de cáncer de cérvix y la detección temprana del mismo, métodos de tamización y vacunación. En cuanto a tamización, se cuentan con herramientas de base poblacional con el fin de llegar a todas las áreas y estratos socioeconómicos del país, y lograr abarcar todas las edades (22).

Diagnóstico y tamización del cáncer de cérvix

El diagnóstico de este tipo de cáncer tiene como pilar la detección temprana y tamización, implementando una serie de pruebas cuya finalidad es identificar de forma precoz casos nuevos, y de esta manera poder brindar diferentes estrategias de tratamiento de forma rápida y oportuna (25). Lo ideal es lograr identificar lesiones precancerosas o carcinomas infiltrantes de cérvix en estadios tempranos (22).

Actualmente en Colombia, según la resolución 3280 de 2018, se han establecido como métodos de tamización la citología vaginal, pruebas ADN-VPH e inspección visual con ácido acético y lugol (VIA-VILI) (22). Estas pruebas no hacen diagnóstico de cáncer de cérvix, pero ante un resultado positivo se redireccionará a la mujer hacia ruta establecida para dar con un diagnóstico (22).

Antiguamente, la citología se practicaba en mujeres entre 25 y 69 años de edad, o en menores de 25 años con vida sexual activa, utilizando el esquema 1-1-3; es decir ante un resultado negativo, se vuelve a realizar la citología al año y luego a los 3 años, esto acogiéndose a la resolución 0412 de 2000 (25). Este esquema fue reemplazado por el establecido en la resolución 003280 de 2018, que establece que se realice a mujeres entre 25 y 29 años de edad, bajo el esquema 1-3-3, es decir cada 3 años (22), siempre y cuando se esté frente a un resultado negativo. Este cambio se dio debido a la evidencia recolectada de diversas guías de práctica clínica, las cuales recomiendan el uso de la prueba ADN-VPH, ya que ésta detecta los principales serotipos de alto riesgo de VPH, y de esta manera se ha visto una disminución en la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix (24).

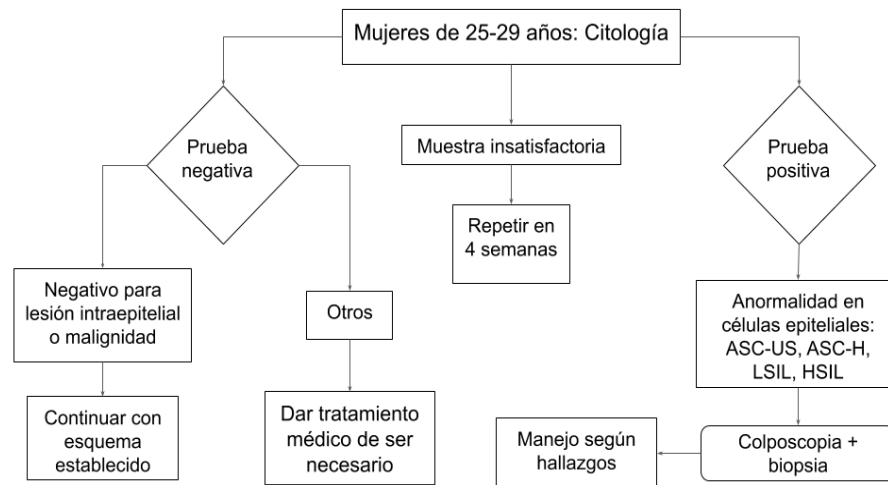
La citología consiste en la toma de una muestra de endocérvix y exocérvix, incluyendo la zona de transición con la cual se realiza un extendido del material obtenido en la laminilla (previamente marcada con los datos de la paciente) esta se fijará y será enviada al laboratorio clínico para ser procesada e interpretada con el sistema BETHESDA 2014 (21, 23, 24). Según sea el resultado se puede decidir si la paciente requiere toma de colposcopia + biopsia, si puede continuar con el esquema normal (1-3-3), o si requiere tratamiento (en caso de encontrarse frente a una infección ginecológica) (22).

Este es uno de los métodos más reconocidos a nivel mundial, por algunos programas de promoción y prevención, pues se ha visto una disminución de hasta un 70% en la mortalidad para el cáncer de cérvix. Se estima que su sensibilidad es del 69-80% y su especificidad del 40-39% para la detección del cáncer (23, 80, 81).

La colposcopia es un procedimiento en donde se busca examinar las características del epitelio cervical de forma detallada por medio del colposcopio (24, 82). Su toma es similar a la de la citología convencional. Se aplican diferentes reactivos como ácido acético al 5% y solución yodoyodurada de lugol en el cérvix, lo que genera diferentes coloraciones según los cambios morfológicos (metaplasia, reacción inflamatoria, condilomas, entre otros), y permite delimitar lesiones en el tejido, lo que es crucial al momento de realizar una biopsia (24, 82, 83,). Una vez se cuente con la muestra, esta se coloca en formol al 10% y es enviada al laboratorio clínico para su análisis (82). Este procedimiento posee una sensibilidad de 86% y una especificidad de 44% para cáncer de cérvix (81).

Esta ruta de tamización que se lleva a cabo en una paciente a la que se le realiza citología, se puede resumir en la Figura 1.

Figura 1. Algoritmo de toma de citología en mujeres de 25-29 años.

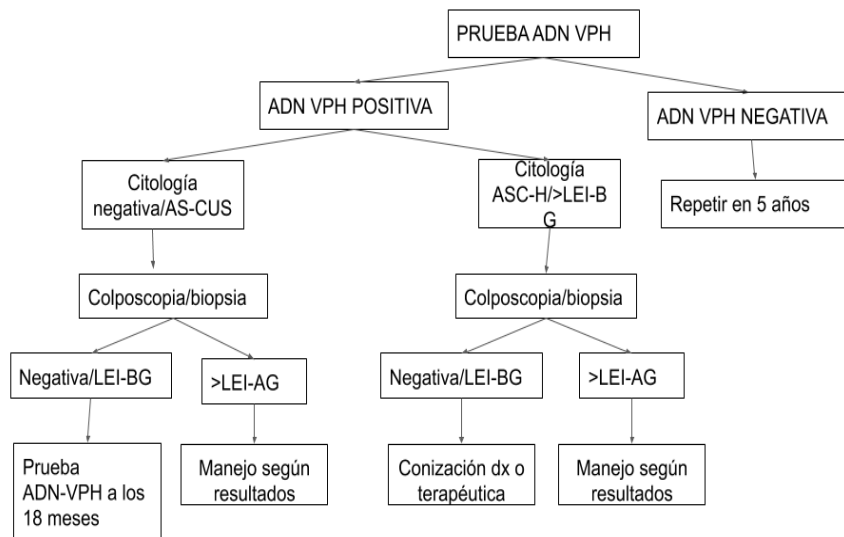


(Elaboración propia, a partir de la Resolución número 003280 de 2018. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. 2018)

Otro método de tamización es la prueba ADN-VPH. Esta prueba consiste en la detección de ADN de los serotipos de alto riesgo de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), así como la permanencia de la infección (24, 84, 85) a partir de una muestra tomada del cérvix (91). Está indicada en

mujeres de 30 a 65 años de edad, bajo el esquema 1-5-5, es decir cada 5 años, siempre y cuando se esté frente a un resultado negativo (22). En el caso de obtener un resultado positivo, a la mujer se le debe realizar una citología de clasificación, con el fin de determinar la necesidad de remitir a la paciente a colposcopia + biopsia. Sin embargo, la resolución 3280 de 2018 estipula que a toda mujer a la que se le realice la prueba de ADN-VPH, se le debe garantizar en esa misma cita la toma de la citología como se evidencia en la Figura 2 (22).

Figura 2. Algoritmo de protocolo de tamización con prueba ADN-VPH en mujeres de 30-65 años.



(Elaboración propia, a partir de la Resolución número 003280 de 2018. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. 2018)

Se estima que su sensibilidad es del 87.5% y su especificidad del 44% (85). Como se puede ver, estas pruebas tienen una mayor sensibilidad en todos los grupos etáreos, frente a la citología. Sin embargo, en menores de 35 años, su especificidad disminuye. Por esta razón, se establece que la tamización con este método debe iniciar a partir más o menos a partir de esta edad (84, 85).

La inspección visual con ácido acético (VIA) y lugol (VILI) es un método de tamización que se realiza exclusivamente en mujeres que habiten en áreas de difícil acceso y población dispersa, entre los 30 y 50 años de edad, bajo el esquema 1-3-3, siempre y cuando se esté frente a un resultado negativo (22). En la

inspección visual se utilizan los mismos reactivos que en la colposcopia con la finalidad de identificar las zonas que no tiñan o lo hagan escasamente, ya que son sugestivas de un proceso neoplásico (prueba Schiller) (24, 86).

Una vez procesada la muestra, se puede obtener un resultado negativo, dentro de lo que se incluye cervicitis, polipos o presencia de tejido inflamatorio. O un resultado positivo, en el que se encontraran lesiones acetoblancas bien definidas, leucoplasia, neoplasia o verrugas. Es de gran importancia reportar sí a la inspección se evidencian lesiones proliferativas, tipo coliflor, zonas de ulceración, necrosis o sangrado, pues son sugestivas de cáncer de cérvix. Con respecto a su sensibilidad, se estima que es del 81-87% y su especificidad del 82-84% (86, 87).

Vacunas

Se desarrollaron las vacunas profilácticas como una herramienta de salud pública (44, 88). Estas fueron incluidas en Colombia en el año 2012 por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) que incluye la vacuna tetravalente considerando que incluye profilaxis contra los serotipos 16 y 18 que son responsables del 90% del cáncer de cérvix y la prevención de lesiones provocadas por los serotipos 6 y 11 asociados a papilomatosis laríngea y condilomas genitales (45, 89). Para esta vacuna se recomendó la aplicación de forma rutinaria en niñas de 11 y 12 años principalmente. Sin embargo se puede utilizar en niñas desde los 9 años antes del inicio de relaciones sexuales alcanzando una eficacia casi del 100% (45).

A continuación, se describen las principales vacunas utilizadas contra el VPH, que se encuentran resumidas en la Tabla 3 (44, 45, 46).

Tabla 3. Características de las vacunas para prevención de infección por VPH.

Vacuna	Serotipos cubiertos	Esquema	Edad de aplicación
Tetravalente: Gardasil 4	16, 18, 6 y 11	Tres dosis: 0-2-6	Personas entre 9-26 años

Bivalente: Cervarix	16 y 18	Tres dosis: 0-1-6	Personas mayores de 9 años
Nonavalente: Gardasil 9	16,18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 y 58	Tres dosis: 0-2-6	Personas entre 9 y 45 años

(Elaboración propia a partir de “Vacunación contra el Virus Papiloma humano - VPH en Colombia, para la prevención del cáncer de cuello uterino y verrugas genitales” del Ministerio de Salud y Protección Social.)

Efectividad de las vacunas: en Colombia se realizó un estudio clínico en una cohorte de mujeres con edades de 16 a 23 años donde se evidencia que el régimen de tres dosis tiene una eficacia de hasta el 100% para evitar el desarrollo de lesiones asociadas a VPH, especialmente los serotipos 16 y 18 (90). La eficacia de las vacunas profilácticas contra VPH se evalúa observando la aparición de lesiones precancerosas de alto grado (46). La inmunización es útil en pacientes sin exposición previa al VPH, si la mujer ya ha contraído la infección la efectividad no será la misma debido a que la utilidad de la vacuna es profiláctica, más no terapéutica (46).

Estudios como el FUTURE y PATRICIA evaluaron la vacuna bivalente y tetravalente indicando que estas brindan una efectividad del 90,4 a 98% para la prevención contra lesiones NIC grado II y III asociadas principalmente a los serotipos 16 y 18 (45, 46). Otros estudios clínicos en fase II y III han estudiado la vacuna nonavalente donde se demuestra que es una vacuna segura y útil en la prevención de lesiones preneoplásicas y desarrollo de cáncer de cérvix, con una ventaja sobre los serotipos 31, 33, 45, 52 y 58 los cuales no se encuentran cubiertos por las demás vacunas (46, 88).

Vacunación en hombres: se ha estudiado en diferentes grupos de edad, principalmente la tetravalente y la nonavalente (45). Se conoce que en hombres entre 17 y 26 años la vacuna tetravalente ha demostrado efectividad contra lesiones genitales externas (46). Actualmente en el país se considera que niños entre

los 11 y 12 años deben recibir la vacuna tetravalente-gardasil 4 de forma rutinaria con el esquema establecido (45).

Seguridad de las vacunas: se consideran seguras pues se han sometido a largos estudios e investigaciones que demuestran su efectividad contra el desarrollo de infecciones asociadas a VPH y cáncer de cérvix y así mismo demuestran su seguridad (91). Todas las vacunas para VPH se encuentran contraindicadas en pacientes donde se encuentre demostrada alergia o posteriormente a la aplicación del medicamento presenten hipersensibilidad contra componentes de la vacuna (91).

El uso de las vacunas no se encuentra asociado al desarrollo de ninguna enfermedad, no hay estudios que demuestran que las vacunas contra VPH generan efectos secundarios como sordera, ceguera, trastornos neurológicos ni parálisis (91, 92, 93).

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones depende del grado de extensión y del tipo de lesión, y como tal del estadio de cáncer que se detecte, lo que deberá ser clasificados de acuerdo a la estadificación clínica propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (90).

En el caso de las lesiones precancerosas, existe una serie de procedimientos que varían de acuerdo al diagnóstico. En primera instancia encontramos los procedimientos de escisión, que consisten en la extracción de tejido de células anormales con un bisturí o un láser para posteriormente estudiarlos. Por otro lado encontramos los procedimientos ablativos, los cuales consisten en la vaporización y destrucción de las células anormales sin obtener muestras del tejido (24).

Lesión intraepitelial de bajo grado LIEBG (NIC I): este tipo de lesiones, al tener una probabilidad de progresión baja, por lo general resuelven solas y solo requieren ser observadas por medio de controles médicos. En caso donde estos sean persistentes, es decir, más de 18 meses, se recomienda hacer

procedimientos escisionales (en caso de paridad no satisfecha) o ablativos (en caso de paridad satisfecha). Ellos deben seguir igual en controles cada 6 meses (90).

Lesión intraepitelial de alto grado LIEAG (NIC II/III-carcinoma in situ): este tipo de lesiones se maneja de acuerdo a la extensión de la lesión, se recomienda realizar procedimientos escisionales con radiofrecuencia o conización clásica con bisturí frío en caso de que los primeros no estén disponibles. Se debe hacer seguimiento con las pruebas de ADN/VPH anual y citología cada 6 meses durante 2 años (90).

Adenocarcinoma in situ: En aquellas mujeres con diagnóstico de adenocarcinoma in situ con paridad insatisfecha se recomienda usar conización diagnóstica con bisturí más raspado del endocérnix residual. En aquellas que tengan bordes de resección libres se les debe hacer seguimiento con la prueba de ADN/VPH y raspado endocervical, si persisten bordes con evidencia de lesión se recomienda la reconización con bisturí frío (90). En las mujeres que ya tengan paridad satisfecha se sugiere hacer histerectomía abdominal total o braquiterapia si la cirugía está absolutamente contraindicada (90).

En caso que se haya confirmado el diagnóstico de cáncer de cérvix invasor, será la decisión de cada mujer, de acuerdo a su edad, número de hijos, el estadio del cáncer, los riesgos y los beneficios que se tome una decisión. El tratamiento en estos casos consiste en 3 pilares: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Dentro de las cirugías que se suelen hacer la conización, histerectomía, traquelectomía y la exenteración pélvica son las más descritas (90, 94). En la Tabla 4 se resumen las recomendaciones terapéuticas de acuerdo al estadio clínico de la enfermedad.

Tabla 4. Recomendaciones terapéuticas según las Guía de Práctica Clínica Colombiana de cáncer de cérvix invasor.

Estadio	Recomendación
IA1	Se sugiere hacer histerectomía total + linfadenectomía pélvica si se evidencia compromiso del espacio linfovascular en cuyo caso se pensará en radioterapia. Se sugiere realizar conización clásica con bisturí en las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante en estadio IA1 y deseo de conservación de fertilidad previa explicación de los riesgos.
IA2	Se sugiere realizar histerectomía radical modificada (tipo I) + linfadenectomía pélvica si se evidencia compromiso del espacio linfovascular en cuyo caso se pensará en radioterapia. Se sugiere realizar traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica para el tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino y deseo de conservación de fertilidad.
IB1	Se sugiere realizar histerectomía radical + linfadenectomía pélvica + biopsia para-aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfovascular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio, en cuyo caso se pensará en radioterapia. Se sugiere realizar traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica para el tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino y deseo de conservación de fertilidad.
IIA	Se sugiere realizar histerectomía radical + linfadenectomía pélvica + biopsia para-aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfovascular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio. Sin embargo, se pueden llegar a ofrecer cirugías menos radicales como histerectomía abdominal total y linfadenectomía pélvica para tumores con diámetro mayor hasta 2 centímetros con infiltración menor de 10 milímetros.
IIB, III, IVA:	Se sugiere realizar radioterapia externa + braquiterapia, radioterapia externa + quimioterapia Se recomienda el uso de cisplatino concurrente con radioterapia o quimioterapia en combinación con gemcitabina concurrente a la radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico, con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.
IVB	Tratamiento paliativo (radioterapia, quimioterapia, ambas)

(Adaptación de Guía de Práctica Clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. Guía para profesionales de la salud. Colombia 2014)

Pronóstico

La supervivencia de mujeres con cáncer de cérvix está determinada por diferentes factores, entre ellos el serotipo de VPH con el cual se encuentran infectadas, factores propios del tumor como la tensión de oxígeno tumoral, presión del fluido intersticial, subtipo histológico y por otro lado, las características clínicas de la paciente que van a depender del estadio clínico en el cual fue diagnosticado el cáncer, la presencia de invasión tumoral o metástasis y el acceso oportuno al tratamiento (95). Específicamente, el serotipo VPH 18 va a tener un peor pronóstico ya que el tumor desarrollado se caracteriza por sus propiedades invasivas de gran profundidad (95, 96).

La edad en la cual se diagnostica el cáncer de cérvix es un factor asociado a pronóstico, se estima que mujeres mayores de 35 años tienen un incremento en la mortalidad de 1,8 veces en comparación con mujeres de menor edad (95). Por otro lado, el estadio clínico es un gran determinante pronóstico, estos estadios se dan por la clasificación FIGO, anteriormente descrita, que consta de cuatro grupos grandes dependiendo de la limitación del tumor y otras características. En este caso el pronóstico se determina con la tasa de supervivencia a 5 años, siendo del 92% el estadio I que es un tumor localizado y alcanzando una tasa de supervivencia a 5 años del 17% en estadio IV que se caracteriza por diseminación a una zona distante (97, 98, 99, 100).

A pesar de todas las medidas de promoción y prevención existentes, al realizar un diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad, como en estadio III, el pronóstico de supervivencia es bajo (53, 54). Con una detección temprana de la enfermedad, en estadios de tumor localizado, la tasa de supervivencia a 5 años aumentaba significativamente superando el 90%, esto en países con un nivel socioeconómico alto. En países de menor acceso a servicios de salud solo un 45% de las pacientes acceden al diagnóstico oportuno (98,100,101).

Estado del arte

Mucho se ha estudiado acerca de la epidemiología y variables asociadas al cáncer de cérvix tanto en Colombia como en el mundo. En estos estudios se han encontrado correlaciones importantes entre ciertas variables de riesgo y el desenlace de cáncer. A continuación se presentan los estudios más relevantes y sus resultados:

Con respecto a la epidemiología del cáncer de cérvix, un estudio realizado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) reportó que en el año 2018 la incidencia de esta patología a nivel mundial fue de 13,2 casos por cada 100,000 mujeres (4) y en Colombia la incidencia fue de 12,7 casos por 100.000 mujeres (1). En este estudio la incidencia mundial se obtuvo mediante tasas nacionales, las cuales a su vez se estimaron utilizando datos de frecuencia relativa del cáncer en países vecinos (102). Así mismo, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Cancerología acerca de las estimaciones de incidencia y mortalidad para los principales cinco tipos de cáncer en Colombia en los años 2007-2011 registró tasas de incidencia de cáncer de cérvix ajustadas por edad (TIAE) de 19.3 casos por cada 100,000 mujeres. Estas tasas fueron estudiadas por departamentos, tipo de cáncer, sexo y se generaron mediante la información de registros poblacionales de cáncer y la información oficial del DANE (6). Así mismo, en el año 2006 la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología reportó que los países con menos desarrollo tienen 1,8 veces mayor incidencia y 2,8 veces mayor mortalidad en comparación con países desarrollados. Estos datos de mortalidad e incidencia se obtienen a partir de las bases de datos oficiales del DANE (8, 25, 26).

Por otro lado, con respecto a la fisiopatología del cáncer de cérvix primario, se sabe que la infección del virus del VPH es uno de los factores más importantes para el desarrollo de esta patología. Esto es corroborado por un estudio de cohorte transversal retrospectivo realizado en 1995 por Bosch *et al* donde se recogieron cerca de 1050 muestras de biopsias de pacientes con cáncer de cérvix durante junio de

1989 a junio de 1992 en 32 hospitales de 22 países (dentro de los cuales se incluye Colombia). Se detectó que la prevalencia del VPH en estas muestras fue de 93%, siendo el serotipo 16 el más frecuentemente encontrado (103). Estudios posteriores por Walboomers *et al*, rectificaron la prevalencia verdadera de dicho estudio, la cual por errores en la tipificación del virus por PCR y en la histología llevaron a resultados erróneos. Sólo 2 de las 34 muestras adecuadas fueron negativas para el VPH en todas las pruebas de PCR, en comparación con 13 de las 21 que fueron inadecuadas ($P < 0.001$). Combinando los datos de éste y el estudio anterior, se sugiere que la prevalencia de la muestra evaluada fue de 99.7% (104), es por ello que todos los estudios implicados en la patogénesis del cáncer de cérvix indican que en la gran mayoría de los casos es necesaria la infección del virus para generar dichas lesiones displásicas, sin embargo, no es el único factor a tener en cuenta.

Por su parte, en un estudio de casos y controles pareado 1:1 de 31 casos y 31 controles realizado por Rosell *et al* en Cuba en el 2007, se evaluaron varios factores de riesgo para cáncer de cérvix descritos en la literatura, encontrando que el factor de riesgo más fuertemente asociado para padecer este cáncer fue el antecedente de tener más de 3 compañeros sexuales, (OR= 32.000; IC 95 % $P < 0.00002$), seguido de la multiparidad, (OR=10.472; IC 95 % $P < 0.0012$) y el haber tenido la primera relación sexual en la adolescencia (OR= 7.2 IC 95% $P < 0.0012$). Así mismo se encontró que el nivel primario de educación aumenta 5.5 veces la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad.. Respecto al tabaquismo, se reportó como una variable contribuyente para el inicio del cáncer de cérvix (OR=3.214; IC 95 % $P < 0.0352$) (49), estos resultados coinciden con los encontrados por Roura *et al* en el 2013, los cuales realizaron un estudio de una cohorte de 308.036 mujeres donde se encontró una relación estadísticamente significativa entre el riesgo de cáncer de cuello uterino con el número de años de tabaquismo (HR=1.0 para personas que nunca habían fumado y HR=2.1 para aquellas pacientes con tabaquismo de más de 30 años (IC 95% $P < 0.05$), también con la intensidad de tabaquismo y los paquetes/año (HR=2.2 para más de 20 paquetes/año $P < 0.05$) (41).

De forma paralela, entre los antecedentes ginecoobstétricos cobran especial importancia el número de gestaciones y el número de partos vaginales, factores de riesgo descritos en México en 1997 por Castañeda *et al*, quienes realizaron en un estudio de casos y controles pareado 1:1 con 251 casos y 251 controles en el que se demostró que el riesgo de cáncer de cérvix es mayor en mujeres con más de 12 embarazos que en mujeres con menos de 3 (OR 5.2, IC 95% 2.6-10.5), y también en mujeres con antecedente de más de 12 partos vaginales tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de cérvix que mujeres que han tenido menos de 3 (OR 5.1, IC 95% 2.4-11.0) (58). Por otro lado, según Koskela *et al*, quienes realizaron en 1999 un estudio de casos y controles/cohortes con una muestra de 530.000 mujeres en países nórdicos, se debe tener en cuenta la infección por *Chlamydia trachomatis* como factor asociado al desarrollo de cáncer de cérvix (OR 2.2, IC 95% 1.5-3.3), pues se encuentra relacionada con cambios en el epitelio cervical que podría favorecer la aparición de una neoplasia (66).

En cuanto a los factores asociados al sistema de salud, se han realizado muy pocos estudios que analicen la relación entre el cáncer de cérvix y alteraciones en el sistema de salud. Un estudio de tipo cualitativo realizado por Arrivallaga *et al*, en donde se exponen las diferentes dificultades en el acceso a salud que se presentaron en el departamento del Cauca durante el año 2019, se tomó una muestra de 16 mujeres entre 27 y 62 años, las cuales tenían citología en base líquida positiva con LEI-AG y/o prueba de ADN-VPH positiva para serotipos 16 y/o 18, adicionalmente de acuerdo a la base de datos utilizada en el estudio, todas declararon haber experimentado impedimentos para acceder al diagnóstico y tratamiento de su patología (76). Las pacientes destacaron los problemas en la asignación de citas médicas, principalmente por barreras administrativas y de tramitología. En cuanto al tiempo entre tamización, diagnóstico y tratamiento, para ese año en el departamento, se encontró que 18,7% de las mujeres no recibieron tratamiento ni diagnóstico, 81.2% recibieron demoras de aproximadamente 213 días entre la tamización y el diagnóstico, adicionando 157 días entre diagnóstico y tratamiento lo que en

promedio equivale a un año, empeorando debido al alto porcentaje de mujeres que no reciben de forma oportuna los resultados de sus exámenes. Esto sin tener en cuenta la baja cobertura en áreas rurales (76).

Adicionalmente, en la literatura se encontraron investigaciones cualitativas (en mayor medida) y cuantitativas que tratan la relación entre la toma de la citología y las diferentes problemáticas asociadas al sistema de salud, estos tipos de estudios pueden ayudar a crear un panorama de la situación del país (76, 105).

Uno de los más representativos es un estudio de casos y controles organizado según la edad y entorno social, de 200 casos y 200 controles, del año 2009 realizado por Murillo *et al*, en el cual buscaron analizar la efectividad de la citología cérvico-uterina en el país (105). En este estudio se encontró para todos los departamentos analizados (Caldas, Boyacá, Tolima y Magdalena) que el antecedente de citología se relacionaba con un menor probabilidad de aparición de cáncer invasor, pero esto variaba según la cobertura de tamización de la población (OR= 3,54; IC 95% (2,01-6,24) P<0,01). En cuanto a la frecuencia de citología, para todos los departamentos se encontró un 1,11 para los casos y un 1,97 para los controles (IC 95% P<0,01), indicando el nivel de regularidad en la asistencia a los programas de tamización. (105) Adicional a esto, el estudio concluyó que uno de los motivos por los que una paciente no se realiza la citología de forma frecuente es por las características del sistema de salud colombiano, ya que en este medio no es común tener citas de control de rutina en las que se pueda promover este método de tamización (106).

En cuanto al panorama latinoamericano, este es muy similar al colombiano, como se puede evidenciar en un estudio mexicano de 279 casos y 362 controles, del año 2007 realizado por Hernández *et al*, en el que se buscó identificar los diversos factores asociados con la falta de cumplimientos en los programas de tamización para cáncer de cérvix. Se encontró que las pacientes que declararon residir en área conurbana (suburbana) en la ciudad de México, presentaron mayores probabilidad de no acceso a tamización por incumplimiento (OR= 2,5; IC 95% (1.7-3.5) P<0,001), otro factor relacionado con la falta

de apego al tratamiento fue la escolaridad, ya que el 70% de las mujeres con ausencia de nivel educativo mostraron una falta de adherencia al programa de tamización, frente al 32.2% de las mujeres con un mayor nivel educativo (OR= 3.8; IC 95% (1.7-3.5) $P<0,001$). Adicionalmente la población que llegaba a la clínica caminando o utilizaba transporte público, presentaron un mayor riesgo de incumplimiento, frente a las mujeres que contaban con automóvil particular (OR= 2.3; IC 95% (1.2-3.4) $P<0,001$). Estos y más factores descritos en el artículo, muestran las falencias en el sistema de salud mexicano principalmente al momento de promocionar en la población sus pruebas de tamización y la importancia de estas (106).

De acuerdo a lo anterior, se puede concluir que los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix no han sido ampliamente descritos en los últimos años en la población colombiana, en particular aquellos relacionados con el acceso a servicios de salud. En los estudios mencionados y la literatura revisada (como se aprecia en el Anexo 1), se evidencia un enfoque hacia el VPH como el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix, mientras que los demás factores de riesgo asociados no se describen con la misma frecuencia e importancia, a pesar de contar con información que indica asociaciones estadísticamente significativas entre algunos factores demográficos, socioeconómicos y ginecoobstétricos para el desarrollo de cáncer.

Metodología

Tipo de estudio

Se realizará un estudio descriptivo de corte transversal.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados al cáncer de cérvix en mujeres de 30-65 años en una IPS de Bogotá en el año 2020?

Población de referencia

Mujeres entre 30 - 65 años asistentes al servicio de ginecología y obstetricia de una IPS de la ciudad de Bogotá durante el año 2020, las cuales serán identificadas mediante revisión de historia clínica. Del mismo modo estas deben cumplir con los criterios de inclusión propuestos.

Muestra y muestreo

Se calcula la muestra del estudio utilizando la ecuación para cálculo de tamaño de muestra en población no finita $n = \frac{z^2 pq / 2pq}{e^2}$.

Los valores utilizados para hallar la muestra fueron nivel de confianza (Z) de 1,96, frecuencia anticipada (p) 8,8% que corresponde a la prevalencia de cáncer de cérvix en Colombia en el año 2015 con datos obtenidos de GLOBOCAN, probabilidad de fracaso (q) de 0,91 y un límite de confianza de 2 utilizando un efecto de diseño de 1,1. Utilizando la herramienta Open Epi se obtiene una muestra de 848 mujeres con un intervalo de confianza del 95% como se puede evidenciar en la Tabla 5. Adicionalmente se determinó una sobremuestra del 20% con el objetivo de garantizar el tamaño de la muestra en caso de que haya participantes que no acepten el estudio o se retiren del mismo.

Se realizará un muestreo aleatorio simple por medio del programa SPSS para seleccionar la muestra, a las mujeres resultantes se les llamará y se les invitará a participar en el estudio.

Tabla 5. Tamaño de la muestra (en muestras aleatorias).

Tamaño de la población	1'000.000
Frecuencia (p) anticipada %	8,8%
Límites de confianza como +/- porcentaje de 100. Precisión absoluta 2-2.5%	95%
Sobremuestra	20%

(Elaboración propia)

Criterios de inclusión

- Todas las pacientes del servicio de Ginecología y Obstetricia de una IPS
- Edad de la paciente de 30 a 65 años
- Residencia en la ciudad Bogotá

Criterios de exclusión

- Antecedente de cualquier cáncer diferente a cáncer de cérvix
- Cáncer de cérvix recidivante
- Antecedente de histerectomía total sin infección previa de VPH
- Estado de embarazo
- Historia clínica incompleta
- Si la paciente no desea participar en el estudio

Variables del estudio

Se identificaron diferentes variables socioeconómicas, demográficas, personales, ginecoobstétricas, del sistema de salud y otras misceláneas, como se aprecia en la Tabla 6, las cuales fueron registradas

mediante el programa Microsoft Excel y clasificadas de acuerdo a su definición conceptual, operacional,
tipo de variable y escala de medición.

Tabla 6. Matriz de variables

Matriz de variables					
Variables	Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Demográficas	Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Día de último cumpleaños	Cuantitativa continua	1. 30 - 34 años 2. 35 - 39 años 3. 40 - 44 años 4. 45 - 49 años 5. 50 - 54 años 6. 55 - 59 años 7. 60 - 65 años
	Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Paciente soltera, casada, divorciada, viuda, en unión libre	Cualitativa nominal	1. Casada 2. Unión libre 3. Separada 4. Viuda 5. Soltera
	Nivel educativo	Adquisición de conocimientos como resultado de la instrucción en un curso formal de estudios.	Curso de estudio mas alto alcanzado	Cualitativo, Ordinal	1. Sin estudios 2. Primaria 3. Bachiller 4. Tecnólogo 5. Profesional
	Localidad	Concepto que se utiliza a nivel administrativo y geográfico para designar a determinado tipo de territorios y espacios que se caracterizan por tener algunos rasgos en común.	Localidad donde se encuentra la vivienda de la mujer	Cualitativa nominal	1. Antonio Nariño, 2. Barrios Unidos, 3. Bosa, 4. Chapinero, 5. Ciudad Bolívar, 6. Engativá, 7. Fontibón, 8. Kennedy, 9. La Candelaria, 10. Los Mártires, 11. Puente Aranda, 12. Rafael Uribe Uribe, 13. San Cristóbal, 14. Santa Fe, 15. Suba, 16. Sumapaz, 17. Teusaquillo, 18. Tunjuelito, 19. Usaquén, 20. Usme
	Nacionalidad	Vínculo jurídico de una persona con un Estado, que le atribuye la condición de ciudadano de ese Estado en función del lugar en que ha nacido, de la nacionalidad de sus padres o del hecho de habersele concedido la naturalización.	Paciente colombiana, venezolana o de otra nacionalidad	Cualitativa nominal politómica	1. Colombiana 2. Venezolana 3. Otra
	Antecedente de desplazamiento forzado	Es cuando se fuerza a alguien a emigrar dentro del territorio nacional, abandonando su lugar de residencia o actividades económicas regulares porque su vida, seguridad física o libertad personal se han visto seriamente afectadas o están bajo amenaza directa.	Paciente con antecedente desplazamiento forzado por violencia o situación económica	Cualitativa dicotómica	1. Si, 2. No.
Socioeconómicas	Ingresos	Cantidad de dinero ganada o recaudada mensualmente	Cantidad de dinero ganada o recaudada en un mes	Cualitativa politómica	1. No recibe ingresos económico directos 2. Menos de 1 millón de pesos 3. Entre 1 millón y 2 millones de pesos 4. Entre 2 y 3 millones de pesos

	Ocupación	Ocupación es un término que proviene del latín occupatio. El concepto se utiliza como sinónimo de trabajo, labor o que hacer.	Actividad que se lleva a cabo en la cotidianidad y que se realiza diariamente	Cualitativa politómica	1. Ama de casa 2. Servicios generales 3. Servicios técnicos 4. Estudiante 5. Restaurantes y Bares 6. Oficinista 7. Trabajadora sexual 8. Ninguno 9. Otro
Antecedentes personales	Consumo de alcohol	Persona que hace ingesta de alcohol	Paciente que consume o no alcohol	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Tabaquismo	Adicción al consumo de tabaco.	Paciente que fuma o no cigarrillos.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Antecedentes ginecoobstétricos	Infección por VPH	Neoplasias de la piel y las mucosas causadas por el virus del papiloma humano.	Paciente con antecedente de infección por VPH, o no	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Infección por serotipo de VPH de alto riesgo	Infección por serotipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82	Paciente con resultado que indique infección por los serotipos clasificados como de alto riesgo, o no	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Vacunación	Preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección	Paciente que recibió tres dosis de vacunación contra VPH, o no.	Cualitativa, Politómica	1. Esquema completo 2. Esquema incompleto 3. No inició esquema 4. No sabe
	Edad de inicio de vida sexual	Edad de inicio de relaciones sexuales	A qué edad inició vida sexual la paciente	Cuantitativa continua	1. Antes de los 15 años 2. Entre los 15 y los 20 años 3. Entre los 21 y 25 años 4. Más de 25 años
	Número de parejas sexuales	La promiscuidad tiene lugar cuando un sujeto tiene más de dos parejas sexuales en menos de seis meses	Paciente que ha tenido mas de dos parejas sexuales en menos de 6 meses	Cualitativa politómica	1. 1-2 2. 3-4 3. 5-6 4. Más de 6
	Partos vaginales	Número total de partos vaginales que ha tenido una mujer	Cantidad de partos vaginales que ha tenido la mujer	Cuantitativa discreta	1. Ningún parto vaginal 2. 1 o 2 partos vaginales 3. 3 o 4 partos vaginales 4. Más de 4 partos vaginales
	Paridad	Número total de embarazos que ha tenido una mujer	Cantidad de partos que ha tenido la mujer	Cuantitativa discreta	A. Ningún parto B. 1 o 2 partos C. 3 o 4 partos D. Más de 4 partos

	Edad del primer parto	Edad de la paciente al tener su primer parto.	Fecha de primer parto	Cuantitativa continua	1. Antes de los 20 años, 2.Después de los 20 años.
	Antecedente de citología anormal	Paciente con antecedente de citología anormal (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL)	Paciente con antecedente de citología con reporte de ASCUS o mas	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Uso de métodos de barrera	Uso de los métodos anticonceptivos que funcionan al detener físicamente o químicamente a los espermatozoides de fertilizar el óvulo, como: condón masculino, condón femenino, diafragma, tapas cervicales y espermicidas vaginales	Paciente que usa métodos anticonceptivos de barrera, o no	Cualitativa dicotómica	1 Sí, 2. No.
	Uso de anticonceptivos orales	Compuestos, generalmente hormonales, tomados oralmente, a fin de bloquear la ovulación y evitar el embarazo. Las hormonas generalmente son estrógeno o progesterona, o ambas. Mayor riesgo cuando hay uso de estrógeno solo durante más de 10 años	Paciente que usa métodos anticonceptivos orales, o no	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Antecedente familiar de cáncer de cérvix	Haber tenido un pariente en primer o segundo grado con cáncer de cérvix	Paciente con antecedente familiar de cáncer de cervix, o no	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual diferentes a VIH	Las ITS son enfermedades producidas o propagadas por el contacto sexual.	Paciente que refiera infección de transmisión sexual previa, o no	Cualitativa politómica	1. Clamidia 2. Gonorrea 3. Herpes genital 4. Sífilis 5. Tricomoniasis 6. Otra, ¿cuál?
	Infección por VIH	Adquisición de virus de la inmunodeficiencia humana. Término histórico y no taxonómico referido a cualquiera de las dos especies específicas VIH-1 y/o VIH-2.	Paciente que refiera infección por VIH, o no	Cualitativa dicotómica	1, Sí, 2. No
Sistema de salud	Acceso a tamización	El uso de una prueba sencilla en una población saludable, para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntoma	Paciente quien se ha hecho citología cervicovaginal o prueba de ADN-VPH	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Afiliación al sistema de salud	Procedimiento mediante el cual los potenciales beneficiarios del Régimen Subsidiado y su núcleo familiar se vinculan al Sistema General de Seguridad Social en Salud. (Régimen	Paciente que se encuentra o no afiliada al sistema de salud	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No

		Subsidiado, Contributivo y Regímenes especiales)			
	Tipo de afiliación al sistema de salud	Tipo de régimen al cual se encuentra afiliada la paciente	Paciente se encuentra afiliada al régimen subsidiado, contributivo o especial.	Cualitativa politómica	1. Contributivo, 2. Subsidiado, 3. Regímenes especiales
Otras	No realización de la citología según esquema	La toma de la citología cervico uterina debe realizarse en el esquema 1-3-3	Paciente que no se realiza la citología cada 3 años si cuenta con resultados normales en la primera citología tomada	Cualitativa dicotómica	1.Si, 2. no.
	Desconocimiento de los resultados de citologías previas	Paciente que desconoce resultado de citologías que se ha tomado previamente	Paciente que tiene conocimiento de los resultados de la citología realizada, o no	Cualitativa dicotómica	1. Sí, 2. No
	Edad del diagnostico del cancer	Edad a la cual se realiza el diagnóstico histologico de cancer de cervix	Edad que tenía la paciente al momento de recibir el diagnóstico de cáncer de cervix	Cuantitativa continua	1. Antes de los 30 años , 2. Entre los 30-45 años , 3. Entre 45-65 años , 4. Más de 65 años

Manejo y recolección de información

La recolección de datos del presente estudio estará dividida en dos momentos, un primer momento donde se hará revisión de historias clínicas para identificar cuáles son los factores de riesgo a los que han sido expuestas las pacientes asistentes al servicio de ginecología y obstetricia de una IPS en la ciudad de Bogotá. Para este primer momento, se utilizará un instrumento de recolección de información (Anexo 2) el cual ha sido construido tomando como base variables reportadas en la literatura y para su validación ha sido sometido a revisión por un médico epidemiólogo con experiencia previa en este campo.

El segundo momento en la recolección de datos incluirá encuestas directas a las pacientes, las cuales serán contactadas a través de vía electrónica. Previo a la recolección de datos se explicarán las características e implicaciones del estudio y se le pedirá a las pacientes que firmen el consentimiento informado (Anexo 3) el cual será enviado por medio de un correo electrónico utilizando un formato de Google Forms, que debe ser diligenciado. A aquellas pacientes que acepten participar en el estudio, se les permitirá la visualización y realización de la encuesta directa. Toda la información obtenida en los Anexos 2 y 3 será almacenada de forma simultánea en una base de datos. Se realizará una prueba piloto de los instrumentos de recolección de datos previo a la aplicación de estos, la población de esta prueba será una parte de la muestra seleccionada para el estudio, esto con el fin de identificar posibles mejoras en la formulación de preguntas y categorización de variables.

Del mismo modo, se procederá a aplicar medidas de control. Inicialmente se hará la selección de pacientes para el estudio, mediante la utilización de un muestreo aleatorio simple. En caso de que las personas encargadas de la recolección de información sean diferentes a los investigadores, se debe garantizar el entrenamiento de los mismos en la recolección de los datos para garantizar la calidad del estudio. Adicionalmente se realizará la parametrización del instrumento evitando datos no susceptibles para la presente investigación, se buscará la exactitud de las medidas, precisando los métodos utilizados

para obtener, seleccionar, y analizar los datos. Del mismo modo se realizará un control de calidad al 10% de la muestra total recogida, la cual consistirá en revisiones cruzadas de los datos ingresados. En caso de que dicho control falle en un valor superior a este, se repetirá la recolección total de la muestra.

Para el control de sesgos en el estudio, como el sesgo de información, se procederá a estandarizar las variables y evitar medidas no válidas que lleven a respuestas erróneas en las preguntas planteadas en el instrumento de recolección de datos; esto permitirá clasificar adecuadamente a las pacientes respecto a las variables evaluadas de manera confiable. Con respecto al control de sesgos de registro se capacitará a las personas encargadas de la recolección de la información en las encuestas.

Plan de análisis

Cuando se seleccionen las mujeres participantes en el estudio que cumplan con los criterios de inclusión, se determinará cuál es la prevalencia de mujeres con cáncer de cérvix asistentes al servicio de ginecología de la IPS mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Número de mujeres con cáncer de cérvix}}{\text{Número total de mujeres}} * 100$$

Posteriormente se registrará la exposición de las mujeres a cada uno de los factores de riesgo ya descritos, y se digitará y depurará la información en Microsoft Excel versión 2016. Estos datos se analizarán mediante el programa estadístico para ciencias sociales SPSS versión 25 (manejado por la Universidad El Bosque). Para las variables cualitativas se analizarán las frecuencias absolutas y porcentuales, mientras que para las variables cuantitativas se hallarán las medianas y las desviaciones estándar y se hará la presentación de la asociación entre los principales factores de riesgo y la variable resultado a través de la estimación de la razón de momios u odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza y valores de p. Con el fin de determinar la asociación entre las variables se emplea el chi square test, la prueba de fisher se utilizará cuando los valores sean menores a 5.

Consideraciones éticas

Se realizarán de acuerdo a las normativas técnicas propuestas en la resolución número 8430 del año 1993 donde se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se considera que esta investigación es de riesgo mínimo hacia los participantes debido a que se realiza en retrospectiva sin intervención directa sobre estos, no poniéndolos en riesgos secundarios a procedimientos invasivos, uso de medicamentos, procesos biológicos o psicológicos, se hará mediante la realización de historias clínicas y cuestionarios. Teniendo en cuenta que es una investigación de riesgo mínimo no se considera que la investigación tenga potenciales conflictos éticos.

Este estudio requiere el aval del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad El Bosque y de la IPS donde se vaya a realizar el estudio, de la misma manera requiere un consentimiento informado (Anexo 3) de cada participante en la investigación, realizado por personal con conocimiento y garantizando el bienestar del sujeto de investigación. El consentimiento informado contará con justificación y objetivos, serán explícitos los procedimientos en caso de ser requeridos y el propósito de los mismos, riesgos, beneficios, alternativas, garantías de recibir respuestas, será posible la libertad de negarse; así mismo se hará desidentificación de la información y anonimización de los datos y se le asegurará a la paciente que la información solo será empleada con fines académicos e investigativos garantizando confidencialidad..

Conflictos de interés

Los investigadores no refieren conflictos de interés ni características particulares personales que puedan afectar el resultado del estudio.

Limitaciones

Se está utilizando como instrumento de investigación un cuestionario, por lo cual puede incurrir en sesgo de memoria y de registro, por otro lado se tiene en cuenta el sesgo de complacencia, información y vigilancia.

Consideraciones logísticas y administrativas

Cronograma

Tabla 7. Cronograma.

ACTIVIDADES	Primer trimestre 2020	Segundo trimestre 2020	Tercer trimestre 2020	Cuarto trimestre 2020	Primer trimestre 2021
Marco conceptual	X				
Formulación del problema	X	X			
Estado del arte		X	X		
Propuesta metodológica			X	X	
Recolección de datos				X	X
Resultados					X
Discusión de resultados					X
Conclusiones y recomendaciones					X

(Elaboración propia)

Presupuesto

Tabla 8. Presupuesto.

RUBROS	CANTIDAD	VALOR UNITARIO MENSUAL (COP)	VALOR TOTAL MENSUAL (COP)	VALOR TOTAL ANUAL (COP)
Personal	5	2'000.000	10'000.000	120'000.000

<ul style="list-style-type: none"> ● Investigadores principales ● Investigadores asociados 	2	1'000.000	2'000.000	24'000.000
Total de personas	7		12'000.000	144'000.000
Materiales <ul style="list-style-type: none"> ● Encuesta por vía electrónica ● Instrumento para recolección de datos de historias clínicas (electrónico) 	De acuerdo al número de pacientes encuestadas	0	0	0
Comunicaciones <ul style="list-style-type: none"> ● Conexión a internet 	1	100.000	100.000	1'200.000
Equipos <ul style="list-style-type: none"> ● Computadores (alquiler) 	5	100.000	500.000	6'000.000
Imprevistos (20%)			2'520.000	30'240.000
Total general			12'600.000	151'200.000

(Elaboración propia)

Rubros personales: el trabajo consta de 5 estudiantes de medicina que cursan décimo semestre. Los asesores del trabajo de investigación serán quienes evaluarán, analizarán y guiarán el proyecto.

Las personas encuestadas en el protocolo no reciben remuneración económica por la participación en el estudio.

Materiales: encuesta por vía electrónica

Comunicaciones: internet mediante red Wifi

Equipos: computadores en alquiler

Imprevistos: 20% del total general del presupuesto final

Total general mensual: 35'600.00 pesos colombianos

Total general anual: 512'640.000 pesos colombianos

Apoyo docente: Catalina Valencia Mayer y Gustavo Ordoñez Sierra

Grupo de trabajo

Tabla 9. Grupo de trabajo

Grupo de trabajo		
Cargo	Nombre	Correo
Tutor de investigación	Catalina Valencia Mayer	cvalenciam@unbosque.edu.co
Tutor de investigación	Gustavo Ordoñez Sierra	gordonezs@unbosque.edu.co
Estudiante	Valeria Lucía Acevedo	vacevedor@unbosque.edu.co
Estudiante	Andrea Carolina Jiménez	acjimenezh@unbosque.edu.co
Estudiante	Sara María Lasprilla	slasprilla@unbosque.edu.co
Estudiante	Valeria Sandoval - Castañeda	vsandoval@unbosque.edu.co
Estudiante	Carlos Nicolás Triana	cntriana@unbosque.edu.co

(Elaboración propia)

Resultados

El presente protocolo de investigación busca describir los principales factores de riesgo y estimar la prevalencia de cáncer de cérvix en mujeres de 30-65 años asistentes al servicio de ginecología de una IPS de la ciudad de Bogotá. Dentro de las variables a estudiar se tendrán en cuenta factores demográficos, socioeconómicos, antecedentes personales, antecedentes ginecobstetricos y del sistema de salud dentro de los cuales se abordarán los principales factores de riesgo descritos en la literatura y se asociaron para dicha población. Para esto, inicialmente se hallará la frecuencia de distribución de variables sociodemográficas, seguido de la frecuencia de distribución de los principales factores de riesgo desagregados tanto para mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix como para mujeres sin este diagnóstico. Se empleará la prueba chi square test de acuerdo a las características de la variable, aquellas de tipo cuantitativo se analizarán con medidas de tendencia central, de dispersión y localización, la variabilidad se identificará por el coeficiente de variación y con base en ello se hallará el odds ratio (OR). Dichos resultados se presentarán en prosa, acompañado de gráficas y tablas.

.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. "GLOBOCAN 2018: Colombia " (2018)
2. Londoño B, Ramírez CM, Urquijo LE, Ospino ML, Londoño C, Ortiz LC, et al. Plan nacional para el control de cáncer en Colombia 2012-2020. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología 2012.
3. Chávez Roque M, Virelles Trujillo ME, Bermejo Bencomo W, Viñas Sifontes L. Intervención comunitaria sobre factores de riesgo del cáncer cervicouterino. 2008 Oct 1.
4. International Agency for Research on Cancer. "GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018." (2018)
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Bajan tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino en Colombia. 2013; Available at: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Bajan-tasas-incidencia-mortalidad-cancer-cuello.aspx>.
6. Pardo C, Cendales R. Cancer incidence estimates and mortality for the top five cancer in Colombia, 2007-2011. Colombia Médica 2018 Mar 1;49(1):16-22.
7. Castillo-Ávila IY, Canencia-Padilla J, Zurbarán-Lamadrid M, Pertuz-Cantillo D, Montes-Padilla M, Jiménez-Chacón E. Calidad de vida en mujeres con cáncer cérvico-uterino, Cartagena (Colombia), 2012. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2015;66(1):22-31.
8. La Hoz-Restrepo D, Alvis-Guzmán N, Narváez J, Chocontá-Piraquive LA. Evaluación de la Carga de Enfermedad por el Virus del Papiloma Humano en Bogotá. Revista de Salud Pública 2009;11:454-467.
9. León Cruz G, Bosques Diego, Omar de Jesús. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología 2005;31(1):0.
10. Serrano RO, Pérez CJU, Martínez LAD, Romero YRD. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. Revista Colombiana de obstetricia y ginecología 2004;55(2):146-160.
11. Villar Aguirre M. Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. Acta médica peruana 2011;28(4):237-241.
12. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los E. E. U. U. Cáncer de cuello uterino. Publicación No 99-9123 2019; Available at: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/pdf/cervical_facts_sp.pdf.
13. Díaz-Ortega I, Linchenat-Lambert A, Silveira-Pablos M, Aguiar-Vela de Oro O, Bosque-Diego OdJ, Montero-León JF, et al. Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología cáncer de Cuello Uterino. 2010.
14. Lujardo Y, Santana S. Cáncer cervicouterino. Estadísticas mundiales. Boletín factográfico de la Biblioteca Medica Nacional 2019;5(12).
15. Palacio-Mejía LS, Rangel-Gómez G, Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce E. Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. Salud pública de México 2003;45:315-325
16. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. salud pública de México 2010;52:544-559.
17. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia [Colombian Cancer Mortality Atlas]. Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi, Bogotá: Imprenta Nacional 2004.

18. Sánchez NC. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2013;24(4):553-562.
19. Vega UGA. Prevención de cáncer cervical. *Rev Med Cos Cen.* 2013;70(606):377-384.
20. López J, Aristizabal FA. Integración viral y cáncer de cuello uterino. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* 2006;35(1).
21. Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela* 2017;77(1):58-66.
22. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 003280 de 2018. Bogotá D.C.; 2018 p. 167-172.
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%203280%20de%2020183280.pdf
23. Martínez S. Citología cervical. *Rev Med Hondur* 2005;73(1):131-136.
24. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para pacientes y cuidadores. Colombia 2014. Disponible en http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_Cuello_Uterino/LPC_Guia_pacientes_julio_2016.pdf
25. López-Cruz J, del Carmen Hernández-Martínez A, Gutiérrez-Vega PA, Platón-Flores J. Nomenclatura de las lesiones precursoras del cáncer cérvico uterino. *Revista de Sanidad Militar* 2006;60(6):406-410.
26. Sociedad Española de Anatomía Patológica. El sistema BETHESDA: Doce años después; 2011. Available at: https://www.seap.es/c/document_library/get_file?uuid=e310a88f-bfd0-45f3-bbbe-c5a0fe4440a8&groupId=10157
27. Arévalo AR, Arévalo Salazar DE, Villarroel Subieta CJ. El cáncer de cuello uterino. *Revista Médica La Paz* 2017;23(2):45-56.
28. Trujillo E, Morales N, Buitrago O, Posso H, Bravo M. Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de Bogotá con anomalías en la citología cervicouterina. *Revista Colombiana de Cancerología* 2016 ;20(1):3-9.
29. Rincón Olga L, Pareja Luis René, Jaramillo Sergio, Aristizabal Beatriz H. Virus del papiloma humano, respuesta inmune y cáncer cervical: una relación compleja. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007 Sep; 58(3): 202-212.
30. Mora-García ML, Monroy-García A. Respuesta inmune en cáncer cervicouterino. Estrategias para el desarrollo de vacunas terapéuticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(Suppl: 2):206-211.
31. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, et al. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(Suppl: 2):166-171.
32. Gutiérrez César, Alarcón Edith. Nivel de pobreza asociado al estadio de gravedad del cáncer ginecológico. *An. Fac. med.* 2008 Dic ; 69(4): 239-243
33. González Bango María Antonieta, Blanco Pereira María Elena, Ramos Castro Guillermo, Martínez Leyva Grecia, Rodríguez Acosta Yasmín, Hernández Ugalde Felipe. Educación sobre cáncer cervicouterino en la adolescencia. *Rev.Med.Electrón.* 2018 Ago; 40(4): 1112-1125.
34. Narváez Ocampo Leidy Johana, Collazos Cerón Ana Cristina, Daza Ocampo Karen Tatiana, Torres Camargo Yovana Andrea, Ijají Piamba John Edison, Gómez Sandoval Derly Mileidy et al . Conocimientos sobre prevención y factores de riesgo para cáncer de cuello uterino en un centro de educación técnica. *Rev. peru. ginecol. obstet.* 2019 Jul; 65(3): 299-304.

35. Sullcahuaman-Allende Y, Castro-Mujica MdC, Mejía Farro R, Castaneda CA, Castillo M, Dolores-Cerna K, et al. Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública* 2015 Sep 1,;32 (3):509-514.
36. Gallegos Toribio R, Fuentes Vargas MA, Gonzales Menéndez, Magdiel José Manuel. Factores del estilo de vida predisponentes a displasia cervical en mujeres atendidas en el Hospital María Auxiliadora, 2013-2017. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 2019;19(2):48-56.
37. Min K, Lee J, Lee S, Kim MK. Alcohol consumption and viral load are synergistically associated with CIN1. *PLoS One* 2013;8(8):e72142./
38. Weiderpass E, Ye W, Tamimi R, Trichopoulos D, Nyren O, Vainio H, et al. Alcoholism and risk for cancer of the cervix uteri, vagina, and vulva. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2001;10(8):899-901.
39. Cordero MJ, García PM. Citologías alteradas y diferentes factores de riesgo para el cáncer cervicouterino. *Revista de Ciencias Médicas de la Habana*. 2015;21(2):357-370.
40. Núñez-Troconis J. Cigarrillo y cáncer de cuello uterino. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2017 Abr; 82(2): 232-240.
41. Roura, E., Travier, N., Waterboer, T., de Sanjosé, S., Bosch, F. X., Pawlita, M., Dillner, J. (2016). The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *PLoS One*, 11(1), e0147029.
42. Díaz Brito Y, Báez Pupo MM, Pérez Rivero JL, García Placeres M. Presencia de algunos factores de riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con citologías normales. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2014 Jun; 30(2).
43. Rodríguez Salvá A, Echavarría Aguilera ÁA, Murlá Alonso P, Vázquez González C. Factores de riesgo del cáncer de cérvix en el municipio Cerro. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 1999;37(1):40-46.
44. Ministerio De Salud y Protección Social Dirección de Promoción y Prevención. Lineamientos Técnicos Y Operativos Para La Vacunación Contra El Virus Del Papiloma Humano (VPH). 2012 Julio:16-18.
45. Muñoz N, Reina JC, Sánchez GI. La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. *Colombia Médica* 2008;39(2):196-204.
46. Bosch FX, et al. "Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017." *SEMERGEN-Medicina de Familia* 43.4 (2017): 265-276.
47. Pinto Bustamante BJ. La vacuna contra el virus del papiloma humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado. *Acta bioethica* 2016;22(2):251-261
48. Dirección de Promoción y Prevención Subdirección de enfermedades transmisibles Grupo de Enfermedades Inmunoprevenibles. Lineamientos Técnicos Y Operativos Para La Vacunación Contra El Virus Del Papiloma Humano (VPH). Ministerio De Salud Y Protección Social 2012
49. Rosell Juarte E, Muñoz Dobarganes A, Cepero Muñoz F, Cardoso Hernández J, Estenez Fernández A. Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino. *Revista Archivo Médico de Camagüey* 2007;11(1):0.
50. Ybaseta-Medina J, Paccori-Rodrigo F, Vilca-Yange A. Factores clínico epidemiológicos del cáncer de cuello uterino en el Hospital Santa María del Socorro. Ica, Perú. *Revista Médica Panacea* 2014;4(3).
51. Romero Ledezma KP, Rojas Guardia J. Frecuencia de los factores de riesgo de Cáncer Cervicouterino en mujeres de 14-65 años, Comunidad Ramadas, Provincia Tapacará-Cochabamba gestión 2012. *Revista Científica Ciencia Médica* 2012;15(1):18-21.

52. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543(7645):378-384.
53. Ávila Mora MC, Sansarí Baro JT, Pavón Gómez V. Genes en el cáncer de cuello uterino. *Correo Científico Médico* 2013;17(1):70-72.
54. Fuentes MM, Ballesteros AS, Vallejo JG. Herencia y genética del cáncer ginecológico. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2013;40(4):167-175.
55. Camargo M, Soto-De-León S, Sánchez R, Pérez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Frequency of Human Papillomavirus Infection, Coinfection and Association with Different Risk Factors in Colombia. *Ann Epidemiol.* 2011;21(3).
56. Soto Bringas RI. Características epidemiológicas del cáncer de cérvix uterino en pacientes del Hospital Regional del Cusco-2014-2018. 2019.
57. 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. doi:10.1016/S0140-6736(02)08151-5
58. Castañeda-Iñiguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud pública de México* 1998 Jul;40(4):330-338.
59. Alaguero CC. Factores pronóstico de la regresión espontánea en CIN I. *3Ciencias*; 2018.
60. Rivas SL. Virus de papiloma humano y cáncer de cuello de útero. *Rev Med Cos Cen.* 2012;69(601):129-132.
61. Ocampo MIU, de Mejía, Beatriz Eugenia Botero, Zuluaga CA. Una mirada al programa de prevención del cáncer de cuello uterino en Caldas (Colombia), 2005-2006. *Revista Hacia la Promoción de la Salud* 2008;13:210-223.
62. Quílez J, Bosch JM, Serrano JR, González JV, Lobo P, López-Arregui E, et al. AEPCC-Guía: Métodos anticonceptivos y VPH. : Publicaciones AEPCC; 2018.
63. Fernández-Feito A, Antón-Fernández R, Paz-Zulueta M. Conductas sexuales de riesgo y actividades preventivas frente al cáncer de cuello uterino en mujeres universitarias vacunadas frente al VPH. *Atención Primaria* 2018;50(5):291-298.
64. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *PLoS One* 2016;11(1):e0147029.
65. Frontela Noda M, Rodríguez Marín Y, Ríos Hernández, María de los Ángeles, Hernández Menéndez M. Infección por *Chlamydia trachomatis* como cofactor en la etiología del cáncer cervical: a cofactor in the etiology of cervical cancer. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2014;40(1):68-78.
66. Koskela P, Anttila T, Bjørge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M, et al. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *International journal of cancer* 2000;85(1):35-39.
67. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Saikku P, Leinonen M, Carter JJ, et al. Risk of cervical cancer associated with *Chlamydia trachomatis* antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *International journal of cancer* 2007;120(3):650-655.
68. Josefson D. *Chlamydia* increases risk of cervical cancer. *BMJ: British Medical Journal* 2001;322(7278):71.

69. Klein C, Kahesa C, Mwaiselage J, West JT, Wood C, Angeletti PC. How the Cervical Microbiota Contributes to Cervical Cancer Risk in Sub-Saharan Africa. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2020;10:23.
70. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome* 2016;4(1):58.
71. Ghebre RG, Grover S, Xu MJ, Chuang LT, Simonds H. Cervical cancer control in HIV-infected women: past, present and future. *Gynecologic oncology reports* 2017;21:101-108.
72. Chirenje ZM. HIV and cancer of the cervix. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2005;19(2):269-276
73. Gui L, Sharma M, Nicholas T, Barnabas R. HIV-positive women have higher risk of HPV infection, precancerous lesions, and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2018;32(6):795.
74. Vázquez Márquez A, González Aguilera JC, de la Cruz Chávez, Francisca, Almirall Chávez AM, Valdés Martínez R. Factores de riesgo del cáncer de cérvix uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2008;34(2):0
75. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Atributos de la Calidad en la Atención en Salud. <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/atributos-de-la-calidad-en-la-atención-en-salud.aspx>
76. Arrivillaga M, Ruiz DM, Medina M. Atención en salud de mujeres con lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino: evidencia cualitativa de la fragmentación del sistema de salud en Colombia. *Gerencia y Políticas de Salud* 2019;18(37):1-20.
77. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz Alonso P, López-Carrillo L, Rojas-Martínez R. Evaluation of a program for the early detection of cancer of the uterine cervix in Mexico City. A populational-based epidemiologic study of cases and controls. *Gac Med Mex* 1994;130(4):201-209.
78. Wiesner C, Cendales R, Murillo R, Piñeros M, Tovar S. Seguimiento de mujeres con anormalidad citológica de cuello uterino, en Colombia. *Revista de Salud Pública* 2010;12:1-13.
79. Wiesner-Ceballos C, Vejarano-Velandia M, Caicedo-Mera JC, Tovar-Murillo SL, Cendales-Duarte R. La citología de cuello uterino en Soacha, Colombia: representaciones sociales, barreras y motivaciones. *Revista de salud pública* 2006;8:185-196.
80. Ferreyra C, Del Carmen M, Dominguez Garcia Mv, Mendieta Zerón H, Rojas Arizmendi Ij, Figueroa R, et al. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de citología, colposcopia, biopsia y detección del virus del papiloma humano en lesión intraepitelial escamosa.
81. Barriales Revilla, Lucía del Rosario. Utilidad de la citología cervicovaginal y colposcopia en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino en el Hospital PNP Luis N. Sáenz durante el año 2016. 2018.
82. Sellors JW, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer (IARC) 2003:14
83. Ciendua G, Ortiz N, Alvarado C, Valderrama A, Colmenares CC. Hallazgos en colposcopia. Experiencia en una unidad de referencia. *Ginecol Obstet Mex* 2019;87(5).
84. Rojo RG. Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior* 2011;3(5):16-23.

85. Isaza-Ruget MA, Pérez G, Morales-Reyes OL, Deantonio-Suárez R, Alvarado-Heine C, Trujillo LM. Exactitud del test ADN-HPV para la detección de la enfermedad cervical de alto grado (NIC 2) en mujeres con anormalidades citológicas (ASC-US y LSIL), afiliadas a la seguridad social en Bogotá (Colombia). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2009;60(3):213-222.
86. Gamboa Ó, González M, Bonilla J, Luna J, Murillo R. Técnicas visuales en la tamización del cáncer de cuello uterino. *Biomedica* 2019:65-74.
87. Granados F, Betzabel D, Rondan Sánchez ZM. Inspección visual con ácido acético versus Citología Cervical en el despistaje de Cáncer de Cuello Uterino, Hospital de Ventanilla–Callao, agosto 2015-agosto 2016. 2017.
88. Gamboa Ó, Murillo R, González M, Lozano T. Estudio de costo-efectividad de la tamización en cáncer de cuello uterino para Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología* 2013;17(4):183-184.
89. Tejada D, Serrano Velasco M, Gómez-Pastrana Nieto F. Cáncer de cuello uterino: Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología (Barcelona)* 2007;30(2):14-31.
90. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para profesionales. Colombia 2014. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/Gu%C3%ADas-y-Protocolos/Gu%C3%ADas-de-Practica-clinica/LPC-Guia-profesionales.pdf>
91. Ministerio de Salud y Protección Social. Vacuna contra el cáncer de cuello uterino. 2019; Available at: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/ABC-de-la-vacuna-contr-el-cancer-cuello-uterino.aspx>.
92. Palencia-Sánchez F, Echeverry-Coral SJ. Aspectos sociales que han afectado la aceptación de la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano en Colombia. Una revisión sistemática. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2020;71(2):178-194.
93. González-Mariño, Mario Arturo. "¿ Es el momento de vacunar contra el Virus del Papiloma Humano en Colombia?." *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 61.2 (2010): 136-145.
94. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. Guía para profesionales de la salud. Colombia 2014. Disponible en http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_Cuello_Uterino_inv/gpc_c_uterino_inv_profesionales.aspx
95. Castro-Jiménez MÁ, Vera-Cala LM, Posso-Valencia HJ. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2006 /09/30;57(3):182-189.
96. González-Mariño MA. ¿Es el momento de vacunar contra el Virus del Papiloma Humano en Colombia? *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2010;61(2):136-145.
97. Sankaranarayanan R, Wesley R. Manual práctico para la Detección Visual de las Neoplasias Cervicales. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC); 2005.
98. American Society of Clinical Oncology. Cáncer de cuello uterino: Estadísticas. 2019; Available at <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-cuello-uterino/estad%C3%ADsticas>
99. American Cancer Society. Tasas de supervivencia del cáncer de cuello uterino. 2020; Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/supervivencia.html>.
100. Silveira Pablos JM, Sarria Castro M, Parellada Joa O, Gurdían López C, Esperón Noa R, Bosque Diego O. Manejo terapéutico y supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto

- Nacional de Oncología y Radiobiología (2004-2010). *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2017;43(2):1-18.
- 101.** Urrutia MT, Concha X, Padilla O. Calidad de vida en mujeres con cáncer cérvicouterino. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2014;79(5):368-377.
 - 102.** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2005;55(2):74-108
 - 103.** Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796–802
 - 104.** Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
 - 105.** 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. *Biomédica*. 2009 Sep; 29(3): 354-361.
 - 106.** Hernández-Hernández DM, Linaldi-Yépez F, Apresa-García T, Escudero-de los Ríos P, Alvarado-Cabrero I, Ornelas-Bernal LA, et al. Factores asociados con incumplimiento para tamizaje en cáncer de cérvix. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2007;45(4):313-320.