

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS CARRERA DE POSTGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS AL
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO
EN PACIENTES ATENDIDAS EN UN
HOSPITAL PÚBLICO DE ROSARIO

AUTORA: CABRER, MARÍA PAZ

TUTORA: CORTI, JULIETA

ABRIL 2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, que me ha enseñado que nada se consigue sin esfuerzo, quienes siempre estuvieron cerca en cada momento alentándome a perseguir mis metas.

A Pablo, por confiar en mí y acompañarme durante todos estos años de forma incondicional.

A mis amigas de toda la vida, que estando cerca o lejos me escucharon y me impulsaron a seguir adelante.

A mis compañeros de la residencia, quienes compartimos los momentos más difíciles y además celebramos nuestros logros, hoy los considero mis amigos y también colegas.

A la Universidad Nacional de Rosario – Facultad de Ciencias Médicas y al Hospital Provincial de Rosario que me han brindado el espacio para transcurrir mi formación junto a los médicos que conforman la especialidad que me han dedicado su tiempo y compartido sus conocimientos.

A Julieta, mi guía en este trabajo, por haberme brindado el conocimiento y la paciencia necesaria para poder culminar satisfactoriamente el desarrollo de este trabajo.

Agradezco a la vida que me ha permitido cumplir esta meta y formar parte de este camino.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
DESARROLLO DEL TEMA	
Marco teórico.....	8
Objetivo general.....	22
Objetivos específicos	22
Material y métodos.....	23
Criterios de inclusión.....	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFIA	40

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo y tercero en Argentina. Según la OMS el número de casos va en aumento. Hay varios factores que podrían influenciar en el desarrollo de esta neoplasia, es importante conocerlos para poder intervenir como sistema de salud. **OBJETIVO:** Conocer los factores epidemiológicos asociados al desarrollo de esta neoplasia. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, inferencial, y retrospectivo. Se estudiaron a las mujeres atendidas por el servicio de ginecología oncológica del Hospital Provincial de Rosario desde el 1 de enero de 2017 al 30 de junio del 2022 con diagnóstico de CCU. **RESULTADOS:** Se registraron 78 casos, la mayoría tenían entre 31 a 50 años y presentaron un bajo nivel de educación, cerca de la mitad era tabaquista, la mayoría presentaba antecedentes de múltiples gestaciones, tenían varias parejas sexuales, el inicio de relaciones sexuales (IRS) fue a una edad muy temprana y casi la mitad no utilizaba método anticonceptivo. Aquellas que tenían controles citológicos más adecuados y presentaban menor tiempo entre el IRS al diagnóstico del tumor, el estadio de la neoplasia fue menor. El 21,87% nunca se había realizado un Papanicolaou, el 46,15% tenía el último informe citológico de alto grado y el 24,36% negativo. **CONCLUSIÓN:** Los factores epidemiológicos hallados tanto sociales, reproductivos, sexuales y de tamizaje son los más implicados. Identificar todos estos escenarios nos indica la necesidad de formular medidas preventivas en los distintos niveles de atención.

Palabras claves: cáncer de cuello uterino - virus del papiloma humano - Papanicolaou - citología - antecedentes reproductivos - antecedentes sexuales- tabaquismo - educación - tamizaje

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en la población femenina, siendo el segundo cáncer más común entre las mujeres de 15 a 44 años en todo el mundo. La incidencia a nivel mundial estimada es de 604.000 nuevos casos y 342.000 muertes en 2020. Los casos presentados en países menos desarrollados tuvieron una incidencia en promedio de 15,7 cada 100.000 habitantes, con una mortalidad de 8,3 casos cada 100.000 habitantes mientras que en aquellos países de mayor desarrollo la incidencia fue de 9,9 cada 100.000 habitantes y la mortalidad de 3,3 cada 100.000 habitantes.¹ En Argentina se ubica en tercer lugar, se diagnostican alrededor de 4583 nuevos casos por año, con una incidencia de 16,7 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 8,7 por 100.000 habitantes.² En la provincia de Santa Fe también ocupa el tercer lugar de los tipos de cáncer como causa de muerte en mujeres, la tasa estimada para el año 2017 fue de 5.56 por 100.000 mujeres. La razón estandarizada de mortalidad en Rosario (años 2013-2016) fue de 105,79.³

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el principal factor etiológico de esta neoplasia. Se considera una causa “necesaria” para el desarrollo de este tumor, donde la principal vía de infección es el contacto sexual. El CCU está causado más frecuentemente por los serotipos de VPH de alto riesgo principalmente los tipos 16 y 18, siendo los responsables del 70% de todos los casos de CCU en todo el mundo.¹

Este tumor tiene su origen en el cuello del útero, ubicado en la parte más baja del útero y es una estructura cilíndrica compuesta de estroma y epitelio. El exocérnix, que se proyecta hacia la vagina, está revestido por epitelio escamoso. El canal endocervical, que se extiende desde el orificio interno hasta el orificio externo, está revestido por epitelio cilíndrico. Casi todos los casos de carcinoma se originan en la unión entre la mucosa ectocervical y endocervical, en la zona de transformación.⁴

La diseminación de este tumor es loco-regional por lo cual ocasiona una gran afectación e impacto en la calidad de vida de las mujeres que generan signos y síntomas de mayor severidad conforme avanza la enfermedad y su correspondiente tratamiento.⁴ Además, tiene consecuencias devastadoras para las condiciones de vida de sus familias, ocasionando la pérdida de trabajo, ingresos y ausentismo escolar en los niños del hogar.⁵

La tasa de supervivencia puede variar según varios factores, entre ellos el origen étnico, la edad y fundamentalmente el estadio en que se diagnostica. A nivel general, la tasa de supervivencia a 5 años es del 66%. Cuando se lo detecta en un estadio temprano, la tasa de supervivencia es mayor, donde radica la importancia de un diagnóstico precoz.⁶

En enero del año 2019 la OMS junto a 70 países consideraron al CCU como un problema de salud pública y llamaron a la acción para presentar una estrategia para la eliminación del cáncer. Para llevar a cabo dicha propuesta se debe enfatizar en la prevención primaria (vacunación contra el VPH), secundaria con tamizaje oportuno (con pruebas de alta precisión) y terciaria administrando el tratamiento adecuado a todas las mujeres diagnosticadas con CCU.⁷

La importancia de alcanzar dichas metas radica en que se podrían disminuir los números reportados de esta enfermedad como también así se lograría reducir la morbimortalidad que provoca. Por lo tanto, para lograr lo antes propuesto por la OMS es fundamental conocer los factores implicados para tomar medidas oportunas de prevención y fortalecer el sistema de salud.

Frente a la elevada frecuencia de la patología en nuestro país y el gran impacto social que esto ocasiona, el Instituto Nacional del cáncer de Argentina crea el “Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cervicouterino” (PNPCC). El mismo implementa algunos desafíos para contribuir a estas metas; promueve extender el uso del Test de HPV en varias provincias del país y, crea una estrategia de navegación en todas las jurisdicciones para expandir el sistema de información para el tamizaje (SITAM) y mejorar la calidad del registro. La aplicación y el cumplimiento de este programa garantizan una atención óptima en la población que podría favorecer notablemente lo reportado.⁸

El tema central en la investigación de este trabajo radica en conocer los factores epidemiológicos asociados al diagnóstico de cáncer de cérvix en nuestra población. Una vez que se presenta la infección por VPH, hay muchos factores adicionales que se vinculan con un riesgo mayor de presentar esta neoplasia. Estos factores conocidos como “co-factores” son múltiples, sin embargo vamos a describir los factores hallados en nuestra población de estudio que incluyen: el número elevado de gestaciones, el consumo de tabaco, el bajo nivel educativo y el inadecuado tamizaje. Además, como es posible que este virus se transmita a través de las relaciones

sexuales, habría una relación entre algunos de los hábitos sexuales que podrían aumentar el riesgo de cáncer, como el uso prolongado de anticonceptivos hormonales, la no utilización de método anticonceptivo de barrera, el inicio de relaciones sexuales a edades tempranas y el mayor número de parejas sexuales.⁹

Poder identificar lo que interfiere y las dificultades que se presentan ante el diagnóstico tardío de esta neoplasia han promovido la realización de este trabajo. Por tanto consideramos que por su alta prevalencia en nuestra población y las consecuencias que este tumor origina en la calidad de vida y mortalidad de las mujeres, justifican esta investigación cuyo objetivo final es conocer los factores epidemiológicos implicados en su desarrollo y de esta manera tomar medidas oportunas en aquellos que son modificables o detectables oportunamente.

DESARROLLO DEL TEMA

Marco teórico

Epidemiología

El cáncer de cuello uterino (CCU), es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con una incidencia a nivel mundial estimada de 604.000 nuevos casos y 342.000 muertes en 2020. El 90% de los nuevos casos y muertes en el mundo en el año 2020 tuvieron lugar en países de ingresos bajos y medianos. A nivel mundial, se diagnostica más frecuentemente en mujeres entre las edades de 35 y 44 años. En Argentina, afecta en el 65,3% de los casos a mujeres entre 30-64 años, 33,2% a mujeres mayores de 65 años y en 1,5% en mujeres menores de 30 años.²

Según las previsiones, entre los años 2018 y 2030 el número anual de nuevos casos pasará de 570.000 a 700.000. Durante el mismo periodo, la cifra anual de muertes aumentará desde 311.000 hasta 400.000.² La incidencia global difiere de la localización de cada población, la información actualizada por Globocan del año 2020 permite comparar esta incidencia. Los casos presentados en países menos desarrollados tuvo una incidencia en promedio de 15,7 cada 100.000 habitantes, con una mortalidad de 8,3 casos cada 100.000 habitantes mientras que en aquellos países de mayor desarrollo la incidencia fue de 9,9 cada 100.000 habitantes y la mortalidad de 3,3 cada 100.000 habitantes.¹

Por su parte en Argentina este tipo de tumor se ubica en tercer lugar en las mujeres. Se diagnostican alrededor de 4583 nuevos casos por año, con una incidencia de 16,7 por 100.000 habitantes y se observó una mortalidad de 2553 casos anuales (8,7/100.000).² En América esta neoplasia se ubica en el puesto número 14 en nivel de incidencia y en el puesto número 18 en números de mortalidad.^{1,10} El comportamiento de la mortalidad por cáncer cervicouterino a lo largo del período 2002-2020 mostró un aumento sostenido a una velocidad de 0,2% anual, el cual no resultó significativo.¹¹ Sin embargo, se estima que para el año 2040 la tasa de incidencia en Argentina aumentará a 5731 casos y la mortalidad a 3364 casos.¹⁰

Las zonas más afectadas son aquellas donde habitan mujeres sin cobertura de salud y/o acceso limitado a los servicios de salud con bajo nivel socioeconómico y educativo, la mayor mortalidad se registró en Formosa (17,6/100.000 mujeres), seguida de la provincia de Misiones (16,0/100.000) y Corrientes (13,8/100.000). Por

otro lado, las provincias que presentaron las menores tasas ajustadas fueron San Juan (4,2/100.000 mujeres), CABA (4,8/100.000) y Neuquén (5,1/100.000). En la provincia de Santa Fe también ocupa el tercer lugar de los tipos de cáncer como causa de muerte en mujeres, con una tasa de 4.1/100 mil mujeres en los años 2013 a 2015¹¹ y en el año 2017 se estimó alrededor de 5.56/100000 mujeres. En la ciudad de Rosario la razón estandarizada de mortalidad (REM años 2013-2015) fue de 105,79.³

Las tasas de supervivencia pueden variar según factores como la raza, el origen étnico, la edad y el estadio del cáncer en que se diagnostica. A nivel general, la tasa de supervivencia a 5 años es del 66%. Cuando se lo detecta en un estadio temprano, la tasa de supervivencia a 5 años es de 92%. Si el tumor se ha diseminado hacia los tejidos u órganos circundantes o hacia los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 58%. Si el cáncer se ha diseminado a una región distante del cuerpo, la tasa de supervivencia a 5 años es del 18%.¹²

A nivel mundial se estima que un 35% de tumores se diagnostican como enfermedad localmente avanzada (estadio IB2-IIIB) con una sobrevida global estimada a 5 años del 60%. La presente cifra aparenta ser mayor en países en desarrollo donde se estima que casi el 70% de los diagnósticos se hacen en estadios avanzados.¹³ Los datos publicados en el período de tiempo entre 2012-2018 a través del sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER-Ca) obtenidos por el registro institucional de tumores en Argentina (RITA) informa que el 35% de las pacientes con este carcinoma en las que se realizó diagnóstico clínico presentaron un estadio más avanzado (II y III) en comparación con aquellas que accedieron a la práctica quirúrgica, que se realizó en el 35% de los casos (0 y I). El resto de los datos se desconocen. Otro dato publicado es que si bien el tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico fue breve (cerca de 20 días) las demoras para el tratamiento superaron los 2 meses.¹⁴

Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del Cáncer del Cuello Uterino

En enero del año 2019 la OMS junto a 70 países consideraron al CCU como un problema de salud pública y llamaron a la acción para presentar una estrategia para la eliminación del cáncer. La Asamblea de la Salud adoptó la Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del Cáncer del Cuello Uterino en el año 2020 como Problema de Salud Pública, en la que se establece que en un país se ha eliminado el CCU

cuando la incidencia es inferior al umbral de 4 casos por 100000 mujeres al año. Con el fin de alcanzar ese umbral para finales del siglo XXI, la OMS ha fijado las metas «90-70-90», que deberán alcanzarse para 2030 y mantenerse (resolución WHA73.2):

- el 90% de las niñas totalmente vacunadas contra el VPH antes de los 15 años;
- el 70% de las mujeres examinadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y de nuevo antes de los 45 años; y
- que el 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino reciban tratamiento (el 90% de las mujeres con lesiones precancerosas y 90% de las mujeres con cáncer invasivo).

Hay un modelo matemático que ilustra los siguientes beneficios provisionales de lograr los objetivos 90-70-90 para 2030 en países de ingresos bajos y medianos bajos:

- la tasa mediana de incidencia de cáncer de cuello uterino se reducirá en un 42 % para 2045 y en un 97 % para 2120, lo que evitará más de 74 millones de nuevos casos de cáncer de cuello uterino;
- El número acumulado medio de muertes por cáncer de cuello uterino evitadas será de 300000 para 2030, más de 14 millones para 2070 y más de 62 millones para 2120.⁷

Consideraciones anatómicas

El tracto genital inferior femenino está constituido por cuello uterino, vagina y vulva. El cuello uterino es la porción inferior del útero, delimitado arriba por el istmo y por debajo protruye por la vagina. Mide entre 2,5 cm y 3 cm de longitud en la mujer nulípara y se ubica hacia atrás en forma oblicua. Se divide en una porción vaginal o exocérvix y el canal endocervical o endocérvix. El exocervix presenta dos labios, anterior y posterior, delimitados por el orificio cervical externo y tapizado por un epitelio escamoso no queratinizado. El endocérvix está formado por una hilera de células cilíndricas mucíparas que revisten la superficie y las estructuras glandulares.¹⁵

La unión escamo-columnar (UEC) es el punto de unión entre el epitelio

escamoso del exocérvix con el epitelio cilíndrico del endocérvix, también llamada fisiológica o funcional ante la unión de un nuevo epitelio escamoso y cilíndrico, esta zona comprendida entre la UEC antigua y nueva se denomina zona de transformación. Casi todos los casos de carcinoma de cuello uterino se originan en este sitio.⁴

Existen dos grandes grupos histológicos, los carcinomas de células escamosas que representan alrededor del 80% y el resto son adenocarcinomas. No hay suficiente evidencia sobre la medida en que estos tipos histológicos comparten una etiología común.¹⁶

Historia natural de la infección del VPH

Tras la infección VPH, la inmunidad innata y adaptativa se activan con el fin de eliminarla, siendo la inmunidad mediada por células la principal responsable de este mecanismo. La inmunidad humoral, responsable de la síntesis de anticuerpos tras una infección por VPH, no parece tener una gran relevancia en el aclaramiento viral. Así, sólo un número limitado de mujeres desarrolla anticuerpos anti-VPH. Estos anticuerpos confieren una modesta protección frente a una reinfección. Este escenario es completamente diferente a la protección adquirida a través de la vacunación (capaz de generar títulos mucho más altos de anticuerpos frente a VPH).¹⁷

En algunas circunstancias, la inmunidad celular, controla la infección, pero no es capaz de eliminarla y se mantienen un bajo número de copias del VPH (infección latente). Esta baja carga viral puede dificultar su detección. La reactivación en este caso, puede darse por inmuno-senectud (menopausia, edad) o también por estados de inmunodepresión (trasplantes, etc.). Este hecho podría explicar de alguna manera parte de ese segundo pico de prevalencia señalado con anterioridad. La persistencia de la infección VPH es el verdadero factor de riesgo para desarrollar un CCU en la mujer, pero el concepto de “persistencia” y la medida de la misma, no está bien establecido. Teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones se aclaran en 2 años, la persistencia se define como aquella infección que tarda en eliminarse más que el tiempo promedio de duración. También se califica la persistencia como dos test positivos de ADN-VPH en el tiempo determinado de un año. Los principales determinantes para la persistencia del VPH son el tipo y la carga viral. Dentro de los tipos de VPH involucrados en el proceso carcinogénico, el VPH 16 es el más frecuentemente detectado. Se halla en el 3,2% de pacientes con citología normal, y

su prevalencia aumenta con la severidad de la lesión subyacente: 27,6% (+/- 4%) de LSIL/CIN 1, 39,8% +/- 5% en lesiones HSIL/CIN 2 y 58,2% +/- 4,1% en HSIL/CIN 3. También está involucrado en el 60% de los CCU. Otros tipos como VPH 18, 45, 31, 33 son también detectados en los CCU, confirmando su alto potencial carcinogénico, sin embargo y como se muestra, su baja contribución a la proporción de estas neoplasias sugiere una historia natural diferente a la del VPH 16, que comúnmente se asocia a una progresión más rápida de las lesiones intraepiteliales.¹⁷

Además de las características virales, existen otros factores que pueden modificar la historia natural de la infección VPH. Estos factores son los denominados cofactores de la infección VPH. Podemos clasificar estos cofactores en dos grandes grupos: ¹⁷

1. Cofactores medioambientales o exógenos: hábito tabáquico, paridad, contracepción hormonal, dispositivos intrauterinos, terapia hormonal sustitutiva, e infección por otros agentes de transmisión sexual (ITS).
2. Cofactores del huésped: nivel de hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria. ¹⁸

El tiempo de evolución de una lesión hacia un CCU es entre 10 y 20 años, lo que hace que el CCU sea una enfermedad fácil de prevenir y es la razón fundamental del tamizaje. En una mujer con un sistema inmunocompetente el desarrollo del cáncer de cérvix puede llevar de 15 a 20 años, sin embargo, en aquellas mujeres inmunosuprimidas el tiempo de desarrollo de la enfermedad será significativamente menor, entre 5 y 10 años. ¹⁷

Factores de riesgo establecidos y lesiones precursoras

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es causa “necesaria” para el CCU, este afecta entre un 50 a 80% de las mujeres al menos una vez en su vida. La principal vía de infección es el contacto sexual y generalmente se trata de infecciones transitorias. Actualmente se han identificado más de 100 tipos de VPH, de los cuales 40 afectan el tracto ano-genital femenino y masculino. Se los clasifica en bajo riesgo oncogénico y alto riesgo oncogénico, del grupo de bajo riesgo : 6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-81, algunos de estos tipos pueden causar verrugas en

diferentes partes del cuerpo, y dentro del grupo de alto riesgo: 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59, están fuertemente vinculados con cánceres, incluyendo CCU, vulva y vagina en mujeres, cáncer de pene en los hombres, y cáncer de ano, boca y garganta tanto en hombres como en mujeres. Los tipos 16 y 18, son los responsables de aproximadamente el 70% de cáncer cervicouterino en todo el mundo seguidos por los tipos 31 y 45. Algunas veces pueden pasar a una infección persistente, y dar lesiones de alto grado o precursoras de CCU. Se estima que sólo el 5% de las mujeres con VPH de alto riesgo pueden desarrollar cáncer cervicouterino. Son considerados factores de riesgo individuales una lesión intraepitelial (LIE): el antecedente de LIE de alto grado pavimentosa o glandular y el antecedente de tratamientos previos por LIE no especificado, así como el tratamiento previo de neoplasia intraepitelial anal, vaginal, vulvar y otros cánceres invasores relacionados con el VPH. ^{17, 19}

La entidad precursora del CCU es el H-SIL (CIN 2 y 3). Sin embargo, la pobre reproducibilidad del CIN2 (43%) y la evidencia sobre altas tasas de regresión, entre 52%-74% en mujeres jóvenes y en tiempo variable, lo posicionan como un grupo de lesiones de comportamiento biológicamente heterogéneo que agrupa bajo la misma categoría a transitorias y otras que son verdaderos precursores de CCU. El CIN2 puede corresponder a una verdadera lesión precursora (infección transformante) o una simple infección transitoria. ¹⁹ La posibilidad de regresión es mayor en mujeres menores de 25 años (64%). ²⁰ Ante la presencia de CIN2, el proyecto LAST recomienda la incorporación de la P16 como biomarcador, este permite revelar el verdadero comportamiento biológico de CIN2, posibilitando la toma de decisiones clínicas con certeza. En los casos de CIN2 asociados a HPV 16; se encuentra una mayor capacidad de progresión a CIN3 y una mayor asociación con CIN3 en la biopsia ampliada, que en los CIN2 asociados a otros virus de alto riesgo. ¹⁹

Los antecedentes sexuales se relacionan con la exposición al VPH; el ser sexualmente activo a una edad temprana (especialmente los menores de 18 años), tener múltiples parejas sexuales y tener una pareja que se considera de alto riesgo (con infección por VPH o que tiene muchas parejas sexuales).¹⁷ Se observó que existe un riesgo de dos veces mayor de CIN de alto grado en mujeres que tuvieron su primera relación sexual antes de los 16 años de edad. ²¹ Hubo un efecto pronunciado de múltiples parejas sexuales, y aquellos que informaron 10 o más parejas tenían un riesgo triple significativo.²² Asociado a esto, la coinfección con otras infecciones de

transmisión sexual como el virus de herpes simple y chlamydia trachomatis aumenta el riesgo. Se observó un mayor riesgo de adquirir este carcinoma en mujeres que presentaron resultados de análisis de sangre y mucosidad del cuello uterino una infección pasada o actual con chlamydia trachomatis, se cree que esta bacteria ayudaría a que las lesiones preneoplásicas puedan establecerse más fácilmente.¹²

Por otro lado, el sistema inmunitario conservado cumple un papel importante para la protección de la aparición de las lesiones preneoplásicas, por lo tanto cualquier factor que puede alterarlo va a favorecer el desarrollo y progresión de ellas. Por ejemplo, las mujeres que fuman tienen aproximadamente el doble de riesgo en comparación con las no fumadoras.¹² La asociación aumenta bruscamente con la intensidad del tabaquismo y disminuye después de dejar de fumar.²³ El tabaquismo aumenta la inestabilidad cromosómica, la citotoxicidad y la división celular inducida en las células de la mucosa cervical de mujeres pre y posmenopáusicas.²⁴ Se han detectado subproductos del tabaco en la mucosidad cervical que dañan el ADN de las células en el cuello uterino y debilitan el sistema inmunitario.¹²

Asimismo, igual que lo hace el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), ocasionando un mayor riesgo de infecciones por VPH, en las mujeres con VIH, un precáncer de cuello uterino puede transformarse en un cáncer invasivo con mayor rapidez. Así también, las mujeres que reciben tratamiento para una enfermedad autoinmune o que han tenido un trasplante de órgano tienen un riesgo mayor.¹²

La composición del microbioma es uno de los factores más importantes que posee el tracto genital para enfrentar los microorganismos patógenos. El pH vaginal es más elevado en mujeres VPH+ consecuencia de una disminución de los lactobacilos, se asocia con un 30% más de riesgo de infección con LSIL.²⁵ Las mujeres con microbiota dominada por lactobacillus gasseri tienen una tasa de remisión más rápida del HPV, en contrapartida con aquellas con bajo contenido de lactobacillus gasseri y alto en Atopobium tienen una tasa de remisión más lenta.²⁶

Con respecto al uso prolongado de anticonceptivos orales (ACO), se describe que puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de CCU. Además, se vio que el riesgo se reduce nuevamente después de suspenderlos, y regresa a lo normal muchos años después.¹² El estrógeno parece ser el participante como cofactor con el VPH, ya que se cree que la reversión de la zona de transformación, favorecida por ciertas condiciones como el embarazo y el uso de ACO facilita la exposición de

dicho epitelio susceptible al VPH. Aun así, no se encontró asociación entre las usuarias de anticonceptivos sólo de progestágenos y el desarrollo del CCU.¹⁸ Ahora bien, a pesar de que dichos resultados se encuentran publicados en diferentes bibliografías, es una cuestión compleja y no aclarada, debido a que no existen datos suficientes para evaluar el efecto. En una revisión sistemática de estudios prospectivos sobre el uso de ACO como factor de riesgo de displasia cervical con infección por VPH, incluidos registros de PubMed y EMBASE entre enero de 2000 y febrero de 2020, no se encontró evidencia consistente de que el uso de anticonceptivos orales esté asociado con un mayor riesgo de displasia/cáncer de cuello uterino después de controlar la infección por VPH. Además, se registraron muy pocos estudios de inyectables de progestágeno solo, implantes o DIU para evaluar su efecto sobre el riesgo de displasia/cáncer de cuello uterino.²⁷ En suma, se observó que el riesgo de desarrollar CIN3+ y CCU fue mayor para las usuarias de anticonceptivos orales en comparación con las usuarias de DIU.²⁸

Ahora bien, desde el punto de vista de la salud pública, la paridad parece ser el factor conductual que explica la mayor proporción de casos entre las mujeres infectadas por el VPH.²⁹ Las mujeres que han tenido tres o más embarazos a término tienen un mayor riesgo. Los cambios hormonales durante el embarazo podrían causar que las mujeres sean más susceptibles a infección con VPH o crecimiento tumoral debido a que podrían tener sistemas inmunitarios más débiles. La edad de su primera gestación de 20 años o menos tienen mayor riesgo de llegar a tener CCU posteriormente en la vida que las que tuvieron su primera gestación luego de los 25 años.¹²

Hay otros factores observados en nuestro medio que se asocian a los bajos ingresos e inciden en el impacto sanitario del screening. La citología PAP es un método que depende de la calidad de la toma y del transporte de la misma, además de una red de laboratorios con personal cito-técnico perfeccionado. En este aspecto se incluyen también la deserción de la búsqueda de informes, la imposibilidad de garantizar en un 100% el seguimiento de las mujeres y las inasistencias al segundo nivel de salud para su diagnóstico y tratamiento. Actualmente las poblaciones que acceden al Test de HPV son la minoría, se observó que el impacto de esta prueba sobre los problemas vinculados a las condiciones socioeconómicas estructurales fueron principalmente positivos: la reducción de barreras subjetivas de acceso al

tamizaje mediante el uso de la autotoma permitió aumentar la adherencia entre la población vulnerable e impactó positivamente sobre los problemas vinculados con la organización programática referidos a la posibilidad de ampliar el intervalo de tamizaje.³⁰

También se cree que el CCU puede ocurrir con mayor frecuencia en algunas familias, las probabilidades de desarrollar la enfermedad aumentan en comparación a si nadie en la familia lo ha tenido, puede ser causado por una condición hereditaria inmunológica.¹² Algunos autores consideran que se debe exclusivamente a la infección por HPV, sin embargo la herencia parece influir en la susceptibilidad al virus y en la respuesta inmunológica ante el mismo.²³ Dentro de las características genéticas del CCU, algunos investigadores encontraron un tipo concreto no asociado a la infección del VPH y caracterizado por la presencia de mutaciones en *KRAS*, *ARID1A* y *PTEN*.³¹

Por lo que se refiere a los factores nutricionales hay algunos que se consideran protectores, impidiendo la persistencia de la infección y de las lesiones intraepiteliales. Ejemplos de ellos son los carotenos, vitamina E y C, folatos y retinol.³²

Prevención del cáncer cervicouterino

El conocimiento de la epidemiología del VPH y su papel en la causalidad del cáncer ha resultado en el desarrollo de dos estrategias principales para la prevención y detección temprana como son la vacunación contra el VPH; y la detección de lesiones precancerosas. La prevención primaria se realiza a través de la vacunación contra el HPV, el Ministerio de la Salud de Argentina a través de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI), recomienda la vacuna incluida en el Calendario Nacional de Vacunación.⁵ Esta se prepara a partir de partículas similares al virus altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor del VPH para cada uno de los serotipos obtenidos a partir de cultivos de fermentación en células de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante.³³ Actualmente, en nuestro país hay dos vacunas profilácticas contra el VPH disponibles para la prevención de lesiones premalignas y cánceres que afectan el cuello uterino, la vulva, la vagina y el ano causados por los tipos de VPH de alto riesgo: vacuna cuadrivalente (Gardasil) dirigida a HPV 6, 11, 16 y 18; y una vacuna nonavalente (Gardasil 9) recientemente disponible en nuestro país, dirigida a los tipos

de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 además de los VPH 6, 11, 16 y 18. ¹²

A partir del año 2017, la vacuna está indicada e incluida en el calendario oficial a todas las niñas y niños de 11 años de edad (niñas que hayan nacido a partir del 1 de enero del 2000 y varones que hayan nacido a partir del 1 de enero del año 2006)³⁴ y a pacientes HIV (+) y/o trasplantados, deben recibir esquema de 3 dosis independientemente de la edad. ³³

A nivel de la población, existe evidencia suficiente de la efectividad de la vacunación contra el VPH en términos de prevalencia reducida de tipos de VPH de alto riesgo, verrugas anogenitales y anomalías cervicales de alto grado; con alguna evidencia de protección cruzada contra tipos no vacunales también. ⁴

Mientras que la vacunación contra el VPH tiene como objetivo prevenir la neoplasia cervical mediante la prevención de la infección por VPH, el cribado tiene como objetivo detectar lesiones precancerosas cervicales prevalentes de manera temprana, y tratarlas de manera efectiva para prevenir el cáncer invasivo y disminuir las tasas de mortalidad. Por lo tanto, seguirá siendo una prioridad para la prevención del cáncer cervicouterino durante varias décadas. La prueba de Papanicolaou a intervalos regulares ha resultado en una disminución sustancial del riesgo en los países de altos ingresos, esta requiere de muchos recursos y necesita rondas repetidas para compensar la baja sensibilidad. No es factible en entornos de bajos recursos donde la organización, la cobertura y la falta de garantía de calidad dan resultados subóptimos. ⁴

El Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC- Res. Ministerial 1261/2011), dependiente del Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud de la Nación (INC/MSAL), diseña, implementa y evalúa estrategias para fortalecer a los programas de prevención jurisdiccionales de nuestro país. Argentina se encuentra como primer país en América Latina y dentro de los primeros 5 países en el mundo que se encuentran adheridos en la implementación paulatina a todo el país de la Estrategia del Test de Virus Papiloma Humano (VPH) como método de tamizaje primario (Res. 2381/2015). ^{35, 36} La detección basada en el VPH tiene mayor sensibilidad y precisión, menor variabilidad y mejor reproducibilidad en comparación con la citología. ⁴

La Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior recomienda comenzar el tamizaje con citología a los 3 años del inicio de la actividad sexual a

menores de 30 años a todo individuo con cuello uterino, independientemente de su género, y se podría comenzar antes, de acuerdo al criterio del médico tratante en individuos inmunosuprimidos y HIV (+) que deben iniciar el tamizaje al año del inicio de las relaciones sexuales. En mayores de 30 años se recomienda la realización del test de HPV, si el resultado es negativo se repite a los 5 años, exceptuando pacientes inmunocomprometidos y HIV con una frecuencia de 3 años si el resultado es negativo. En caso de que la prueba de HPV sea positiva y la citología sea negativa se recomienda repetir la misma al año. En caso de que se encuentre un hallazgo en la citología se realizará el manejo y seguimiento correspondiente. Respecto a la finalización del tamizaje se recomienda el mismo en pacientes ≥ 65 años cuando el tamizaje se realiza con prueba de HPV, ≥ 70 años, cuando el tamizaje se realiza solamente con citología. Finalizar el tamizaje en el caso de pacientes histerectomizadas por patología benigna y sin antecedentes de lesiones intraepiteliales. Esto aplica en ausencia de diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado/glandulares en los últimos 25 años, y que hayan presentado tamizajes negativos en los últimos 10 años (2 pruebas de HPV negativas o 3 citologías negativas).²⁰

Las citologías se describen en base a la clasificación de Bethesda y al proyecto LAST, luego aceptado por la OMS (2014 y 2020) y presentado en Argentina (2016):

1-Negativa

2-Cambios citológicos menores: ASC-US, L-SIL

3-Cambios citológicos mayores: ASC-H, H-SIL, AGC, AIS

4-Carcinoma invasor: escamoso, adenocarcinoma.²⁰

Diagnóstico y estadificación

Con respecto al diagnóstico, el mismo se realiza mediante el estudio anatomopatológico de la biopsia cervical que nos brindará un diagnóstico certero. El estudio de estadificación para estas pacientes incluye antecedentes y examen físico, hemograma completo, pruebas de función hepática y renal. Las imágenes recomendadas son radiografía de tórax, tomografía computada o combinación de tomografía por emisión de positrones (PET/TC) y resonancia magnética nuclear según esté indicado. La cistoscopia y la proctoscopia solo se recomiendan si se sospecha extensión vesical o rectal.³⁷

A partir de los resultados, es posible observar que el CCU invasivo se disemina por extensión directa al parametrio, la vagina, el útero y los órganos adyacentes, es decir, la vejiga y el recto. También se propaga a lo largo de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales; obturador, ilíaco externo, ilíaco interno, y de ahí a los ganglios ilíacos comunes y paraaórticos. La metástasis a distancia en pulmones, hígado y esqueleto por vía hematológica es un fenómeno tardío.⁴ Según la estadificación de la FIGO 2018, lo clasificamos en:

Estadio I: Confinado al cuello

-IA: Tumor únicamente diagnosticado con microscopio, teniendo un máximo de profundidad de invasión de 5 mm.

- IA1: Tumor con hasta 3mm de invasión en profundidad en el estroma.
- IA2: Tumor con más de 3mm en profundidad y hasta 5mm.

-IB: Tumor macroscópico limitado al cuello uterino ó lesiones preclínicas mayores al estadio IA2

- IB1: Tumor invasivo ≥ 5 mm en profundidad de invasión hasta 2 cm como diámetro máximo.
- IB2: Tumor invasivo mayor a 2 cm y menor de 4 cm como diámetro máximo
- IB3: Tumor invasivo mayor e igual a 4 cm, pero confinado solo al cuello de útero.

Estadio II: El tumor cervical se propaga más allá del cuello, pero sin llegar al tercio inferior de la vagina ó a la pared pelviana.

-IIA: Invasión vaginal, sin invasión parametrial

- IIA1: Tumor cervical uterino cuyo diámetro mayor, no superior a 4 cm
- IIA2: Tumor cervical uterino con diámetro mayor, superior a 4 cm

-IIB: Con invasión parametrial pero no hasta pared pelviana.

Estadio III: El tumor invade el tercio inferior de la vagina ó llega a pared pelviana ó produce hidronefrosis ó riñón no funcionando.

-IIIA: Involucra el tercio inferior de la vagina sin extenderse a la pared pelviana

-IIIB: Extensión a pared pelviana ó hidronefrosis ó riñón no funcionando

-IIIC: Extensión a ganglios pelvianos y/o paraaórticos independientemente del tamaño o extensión tumoral.

- IIC1 Metástasis en ganglios pelvianos.
- IIC2 Metástasis en ganglios paraaórticos.

Estadio IV: El tumor se extiende más allá de la pelvis o invade la vejiga ó el recto, corroborado por biopsia.

-IVA: Diseminación a órganos adyacentes

-IVB: Diseminación a órganos distantes

La invasión del espacio vascular, venoso o linfático, no afecta la clasificación, aunque debe ser consignada. ⁴

Opciones terapéuticas

Con respecto al tratamiento hay que tener en cuentas varias consideraciones. Primeramente, el tratamiento se realiza principalmente mediante cirugía o radioterapia, siendo la quimioterapia un complemento valioso. Segundo, la modalidad del tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad, la afectación ganglionar, como así también del deseo de fertilidad de la paciente, los recursos institucionales que se presentan disponibles para el abordaje y los criterios correspondientes. ⁴

En etapas tempranas la cirugía es adecuada, las opciones quirúrgicas radican en la conización cervical, traquelectomía simple o radical, la histerectomía simple o la histerectomía radical del tipo correspondiente. Adicionando al abordaje terapéutico se realiza el estudio ganglionar o linfadenectomía según compromiso linfovascular. La mayor afectación física y el deterioro de la calidad de vida postoperatoria se relacionan con el tipo de cirugía realizada condicionado por el estadio tumoral presente. ^{4,38}

La quimiorradiación basada en platino (CCRT) concurrente es la opción de tratamiento preferida para las lesiones en estadios IB3 a IIA2. Se ha demostrado que el pronóstico en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y recurrencias locales y a distancia es más favorable con CCRT que con histerectomía radical seguida de radioterapia como terapia adyuvante postoperatoria. También se demostró que en los estadios IIB a IVA la CCRT se considera el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado. ^{4, 37}

A la hora de brindar las posibilidades terapéuticas debemos conocer los factores que influyen en la calidad de vida de las pacientes posterior a la radioterapia para brindar un correcto asesoramiento. Las mismas incluyen reacciones adversas

en la piel, molestias gastrointestinales (dolor abdominal, obstrucción intestinal), efectos genitourinarios, fístulas, pérdida de elasticidad del área vaginal y de la capacidad reproductiva, entre otros. ^{4,38}

La inmunoterapia es otra alternativa terapéutica para este tipo de cáncer, el Pembrolizumab, es un inhibidor de la proteína PD-1 y bloquea la acción entre PD-1 y PD-L1. Algunas células neoplásicas manifiestan la proteína PD-L1, que se une a la proteína PD-1 en las células T. Cuando las proteínas PD-1 y PD-L1 se unen, se inhibe la acción de las células T. Pembrolizumab al bloquear la unión entre la PD-1 y PD-L1 permite que las células T encuentren y dirijan su acción contra las células neoplásicas. Esta alternativa terapéutica es más costosa y se utiliza en casos seleccionados, de forma adyuvante, cuando hay recidiva de la enfermedad o cuando la misma se presenta de forma muy avanzada. ³⁸

Objetivo general

Conocer los factores epidemiológicos asociados al diagnóstico de cáncer de cuello uterino en las pacientes atendidas en el Hospital Provincial de Rosario entre el período: 1 de enero del año 2017 al 30 de junio 2022

Objetivos específicos

- 1- Identificar los “co-factores” presentes en la población en estudio con diagnóstico de cáncer cervical.
- 2- Determinar si hay relación entre el número y frecuencia de citologías realizadas previas con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.
- 3- Conocer el resultado citológico previo y el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del cáncer cervicouterino.
- 4- Establecer la relación entre el tiempo comprendido desde el inicio de las relaciones sexuales al diagnóstico de cáncer de cuello uterino con el estadio de la enfermedad.
- 5- Determinar si hay relación entre el número de parejas sexuales y el estadio de la enfermedad en la población estudiada.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, inferencial, y retrospectivo. La población en estudio estuvo comprendida por todas las mujeres que se atendieron en el servicio de ginecología oncológica pelviana del Hospital Provincial de Rosario desde el 1 de enero de 2017 al 30 de junio del año 2022 con diagnóstico de cáncer de cuello uterino. Se excluyeron del estudio a pacientes que se atendieron en otros efectores.

La identificación de las pacientes elegibles se realizó accediendo a la fuente de datos de las historias clínicas. Se diseñó un formato de Excel para registrar todos los datos implicados en este estudio.

Para el análisis de datos se determinaron el número total de 78 mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix. Se utilizaron herramientas de estadística descriptiva, como son tablas, gráficos y medidas de resumen. En particular, al tratarse de variables cualitativas o cuantitativas que fueron categorizadas, se calcularon frecuencias absolutas y relativas porcentuales (%) y se emplearon gráficos de barras. Para evaluar la posible asociación entre variables cualitativas, se empleó el test chi-cuadrado o Exacto de Fisher, según el caso, y se calculó el valor- p correspondiente. En todos los casos, se consideró significativa una asociación donde el valor-p resultó inferior a 0.05.

Se solicitó autorización al Servicio de Ginecología, Dirección del Hospital, Comité de Docencia e Investigación y Comité de Ética (Ministerio de Salud – Hospital Provincial de Rosario – Registro 2675 y 2677). Se anonimizaron los datos. Toda la información de las participantes se manejó respetando la confidencialidad de los datos personales. No se entrevistaron participantes ni se obtuvo información directamente de ellas. En toda esta información recopilada siempre se tuvo en cuenta el derecho a la confidencialidad, acorde con lo dispuesto por la ley N° 26.529 “Ley de los derechos del Paciente”.

Criterios de inclusión

- 1- Pacientes que accedieron al consultorio de Ginecología Oncológica Pelviana del Hospital Provincial de Rosario.
- 2- Pacientes con cáncer de cérvix diagnosticado mediante informe anatómo-patológico y evaluadas por un especialista en oncología pelviana.
- 3- Pacientes a quienes se les ha diagnosticado la enfermedad en el período comprendido entre el 1 de enero del año 2017 al 30 de junio del año 2022.

RESULTADOS

Se registró información correspondiente a 78 pacientes con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino atendidas por el servicio de oncología ginecológica del Hospital Provincial de Rosario durante el periodo de tiempo comprendido desde el 1 de enero 2017 al 30 de junio 2022.

La mayor parte de las mujeres tenían una edad comprendida entre 31 a 50 años (64,1%) y el rango de edad de estas mujeres se encontraba entre 20 a 72 años. Del total de la población estudiada, se registraron los co-factores presentes declarados en las historias clínicas de las pacientes. A pesar de ser Hospital de referencia en la ciudad de Rosario, no se registraron pacientes inmunodeprimidas en la población estudiada. El antecedente de nivel de educación en esta población era mayoritariamente inicial, solo el 28,3% tenían estudios secundarios finalizados. Se observó que más de la mitad de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad (51.61%). Al conocer el antecedente de tabaquismo se registró que poco menos de la mitad tenía este antecedente de consumo (46.47%). En cuanto al historial reproductivo, al momento del diagnóstico no se registró ningún embarazo y al conocer sobre las gestaciones previas, se observó que el 79,73% de las mujeres tuvieron múltiples gestaciones, y el 63.15% de ellas había tenido al menos 2 o más partos. Al identificar los antecedentes de hábitos sexuales y los métodos de anticoncepción utilizados, se observó que el inicio de las relaciones sexuales fue en un 78.26% entre los 15 y los 19 años y el 70,27% tuvo entre 2 y 5 parejas sexuales. El 44.93% de las pacientes no utilizaba ningún método anticonceptivo y el 28.98% utilizaba métodos anticonceptivos hormonales, sólo el 7.24% de las mujeres refirió utilizar método anticonceptivo de barrera. En el 62.5% de los casos se observó que el tiempo desde el inicio de las relaciones sexuales y el diagnóstico fue de 21 años o más. Se obtuvieron resultados de dos tipos histológicos del carcinoma; el 83,33% de los casos correspondieron a cáncer de tipo escamoso y el 16,67% eran de tipo adenocarcinoma. En la tabla número 1 se resumen sus características sociodemográficas y clínicas.

Tabla Nro. 1: Características sociodemográficas y clínicas de las pacientes en estudio

Variable	Categoría	n	%
Edad (en años)	20 a 25	3	3.85%
	26 a 30	7	8,97%
	31 a 40	29	37,18%
	41 a 50	21	26.92%
	51 a 60	13	16.67%
	61 o más	5	6.41%
Nivel educativo	Iniciales	38	71,69%
	Secundarios	14	26.42%
	Terciarios	1	1,88%
Peso	Normal	30	48.38%
	Sobrepeso	18	29.03%
	Obesidad	13	20.97%
	Obesidad mórbida	1	1,61%
Tabaquismo	No	32	53.33%
	Sí	28	46,47%
Gestas	Nuligesta	5	6.76%
	Primigesta	10	13.51%
	Multigesta	59	79.73%
Partos	0	19	25%
	1	9	11.84%
	2 o más	48	63.15%
Edad de inicio las relaciones sexuales	14 o menos	10	14,49%
	15 a 19	54	78,26%
	20 o más	5	7,24%

Número de parejas sexuales	1	7	9,45%
	2 a 5	52	70,27%
	6 o más	15	20,27%
Método anticonceptivo	Barrera	5	7.24%
	Hormonal	20	28.98%
	No hormonal	13	18,84%
	Ninguno	31	44.93%
Tiempo entre el inicio de las relaciones sexuales y diagnóstico (en años)	Menos de 10	4	5.55%
	11 a 15	10	13.89%
	16 a 20	13	18.05%
	21 o más	45	62.5%
Biopsia	Adenocarcinoma	13	16,67%
	Escamoso	65	83,33%

En cuanto a la estadificación del tumor según FIGO al momento del diagnóstico, se registró que el 70,05% se encontraban en un estadio igual o mayor a II, el resto de la población se diagnosticó en estadio I. De estas mujeres se observó que solo el 28,57% se pudo realizar un tratamiento de tipo quirúrgico mientras que el 71,43% se realizó tratamiento con radioterapia/braquiterapia y quimioterapia adyuvante. Estos datos se muestran en la tabla n°2.

Tabla n°2: Estadío del tumor según FIGO y resolución quirúrgica.

Estadio FIGO	IA1	13	16.88%
	IA2	1	1,3%
	IB1	8	10.38%
	IB2	3	3.9%
	IB3	5	6.49%
	IIA1	0	0%
	IIA2	3	3.9%
	IIB	10	12,99%
	IIIA	3	3.9%
	IIIB	7	9.09%
	IIIC1	16	20,77%
	IIIC2	1	1.3%
	IVA	6	7.79%
	IVB	1	1.3%
Resolución quirúrgica	No	55	71,43%
	Sí	22	28,57%

En relación al método de screening para cáncer cervicouterino, se identificaron los estudios citológicos realizados previos al diagnóstico. Del total de las mujeres estudiadas, se registraron los datos hallados en las historias clínicas. Se pudo conocer la cantidad de estudios citológicos totales presentados previos al diagnóstico y se observó que el 21,87% de ellas no se habían realizado ningún Papanicolaou en su vida, el 23,43% se había realizado al menos uno, el 35,93% se había realizado al menos de 2 a 4 Papanicolaou y el 18,76% se había realizado un número mayor a 5. Respecto a la frecuencia de estos, sólo el 13,89% se realizaba los controles de forma anual, y un poco menos de la mitad 45,83% de forma esporádica. En la tabla número 3 se muestran estos datos.

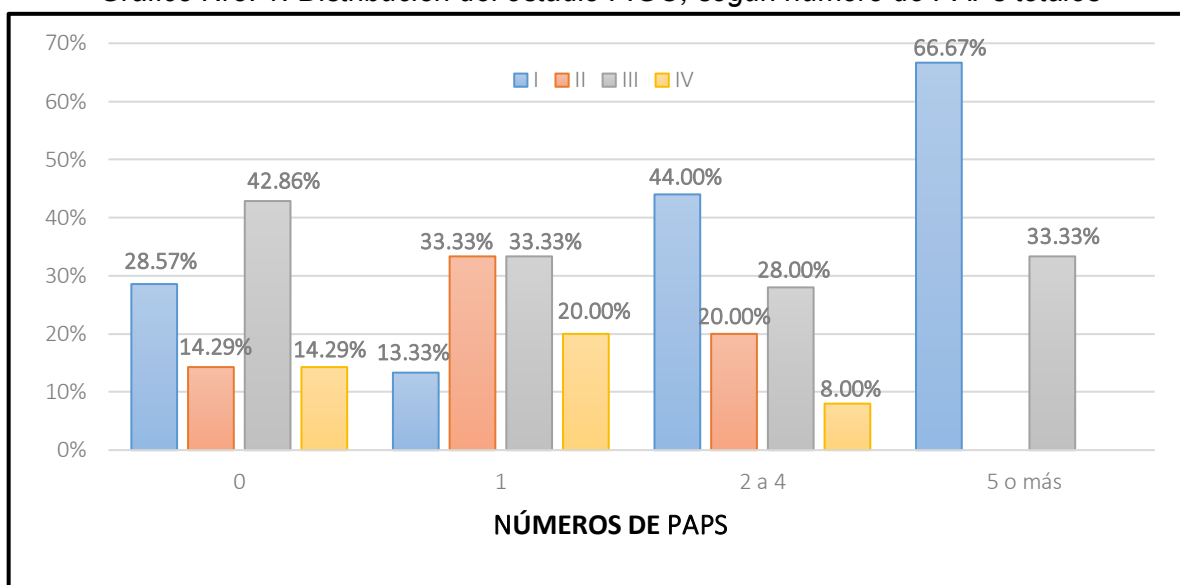
Tabla Nro. 3: Características relacionadas a estudios citológicos presentados

Variable	Categoría	N	%
Número de PAPs	0	14	21,87%
	1	15	23,43%
	2 a 4	23	35,93%
	5 o más	12	18,76%
Frecuencia PAPs	Nunca	14	19,44%
	Anual	10	13,89%
	Cada 2 a 4 años	15	20,83%
	Esporádico	33	45,83%

Al establecer la relación entre el número de controles citológicos previos realizados con el estadio del tumor, se observó que aquellas mujeres que presentaban mayor número de citologías previas tenían mayor porcentaje de presentación tumoral diagnosticado en estadio temprano, en contrapartida, las mujeres que no se habían realizado nunca un Papanicolaou o sólo uno el estadio tumoral fue más avanzado.

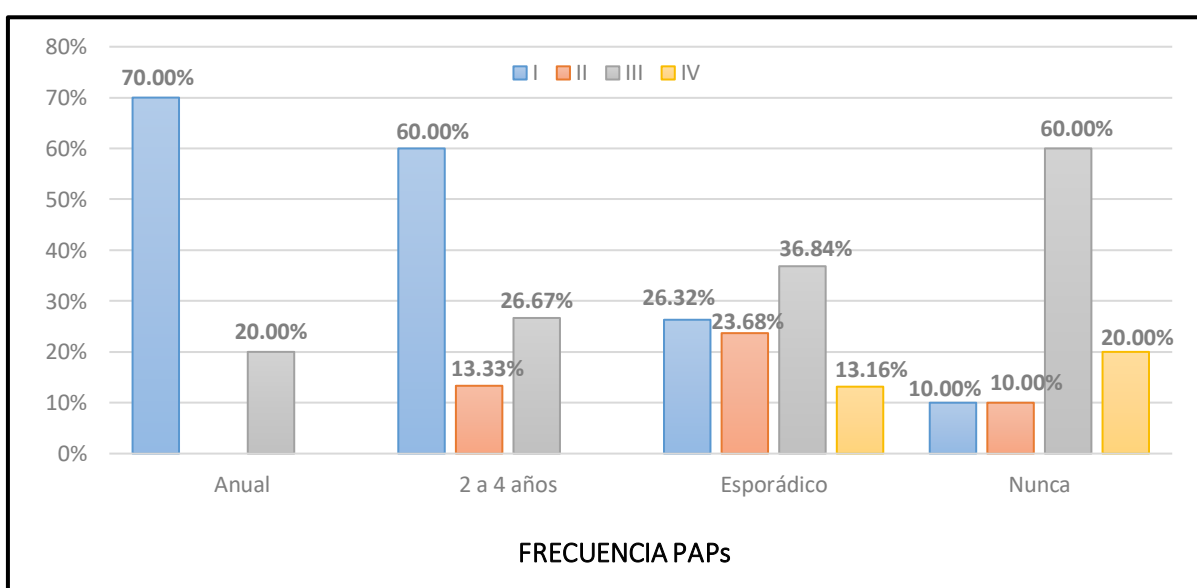
Al comparar el porcentaje de casos en estadio I según el número total de PAPs, la diferencia resultó estadísticamente significativa (test chi-cuadrado, $p=0.030$). Estos datos se muestran en el Gráfico Nro. 1.

Gráfico Nro. 1: Distribución del estadio FIGO, según número de PAPs totales



Se analizó además la distribución del estadio FIGO de acuerdo con la frecuencia de realización de PAPs en las mujeres en estudio. Se destaca un decrecimiento del porcentaje de casos en estadio I cuando la frecuencia empeora, a costas de un crecimiento en el porcentaje de casos en estadio II, III o IV. La asociación entre el estadio y la frecuencia de realización de PAPs resultó estadísticamente significativa (test chi-cuadrado, $p=0.019$). En el Gráfico Nro. 2 se muestran estos datos.

Gráfico Nro. 2: Distribución del estadio FIGO, según frecuencia de realización de PAPs



Del total de datos, se conocieron los últimos informes citológicos hallados en las historias clínicas de esta población y el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de carcinoma. Del total de las mujeres estudiadas, se hallaron los siguientes resultados: el 24,36% tenía resultado negativo, el 46,15% presentaba una lesión de alto grado (AGC-NOS, ASC-H, Carcinoma in situ, HSIL), el 5,12 % ASCUS y el 6,41% informó carcinoma escamoso y células neoplasia. El 17,95% no se había realizado una previa. Estos datos están descritos en la tabla n°4.

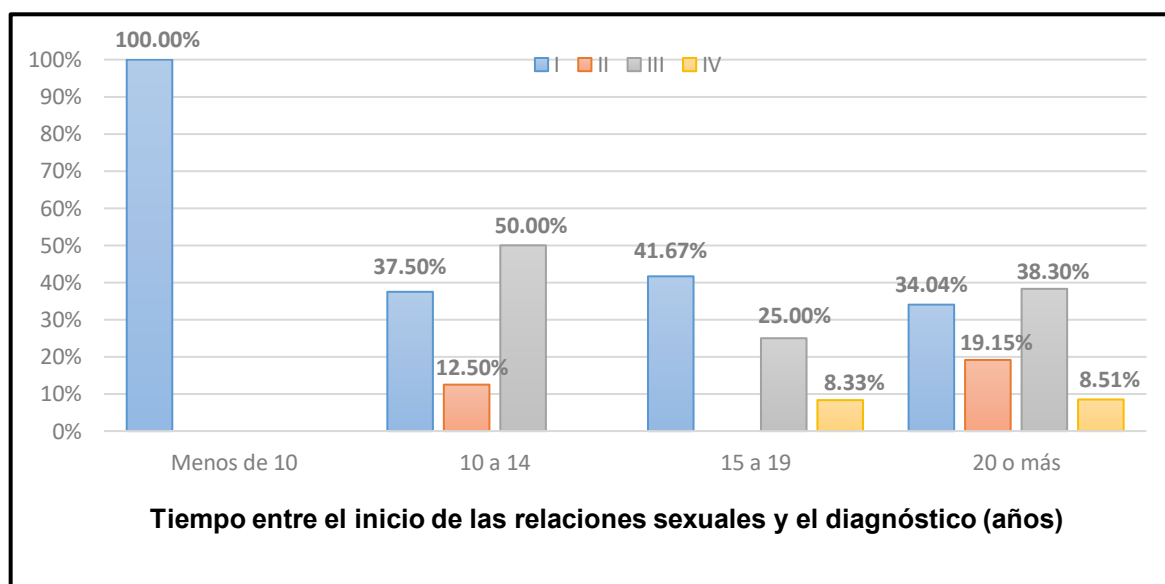
Tabla n°4: resultado de último Papanicolau

ÚLTIMO PAPANICOLAU		
AGC-NOS	1	1.28%
ASC-H	5	6,41%
ASCUS	4	5,12%
Carcinoma escamoso	1	1.28%
Carcinoma in situ	1	1.28%
Células neoplásicas	4	5.13%
HSIL	29	37,18%
Negativo	19	24,36%
No se realizó	14	17,95%

De las mujeres que presentaron su última citología con resultado negativo, el 31,57% de ellas presentó el diagnóstico de carcinoma en un tiempo menor a 1 año posterior a la realización del PAP, mientras que el 47,36% de ellas en un rango de tiempo entre 1 a 5 años y el 21,05% de ellas en un rango de tiempo mayor a 6 años luego del PAP negativo. De las pacientes con informe citológico de alto grado, el 80% de ellas se les diagnosticó carcinoma posterior a la evaluación colpo-histológica, el 11,42% entre un tiempo de 1 a 5 años y el 8,57% entre 6 a 8 meses luego del Papanicolaou.

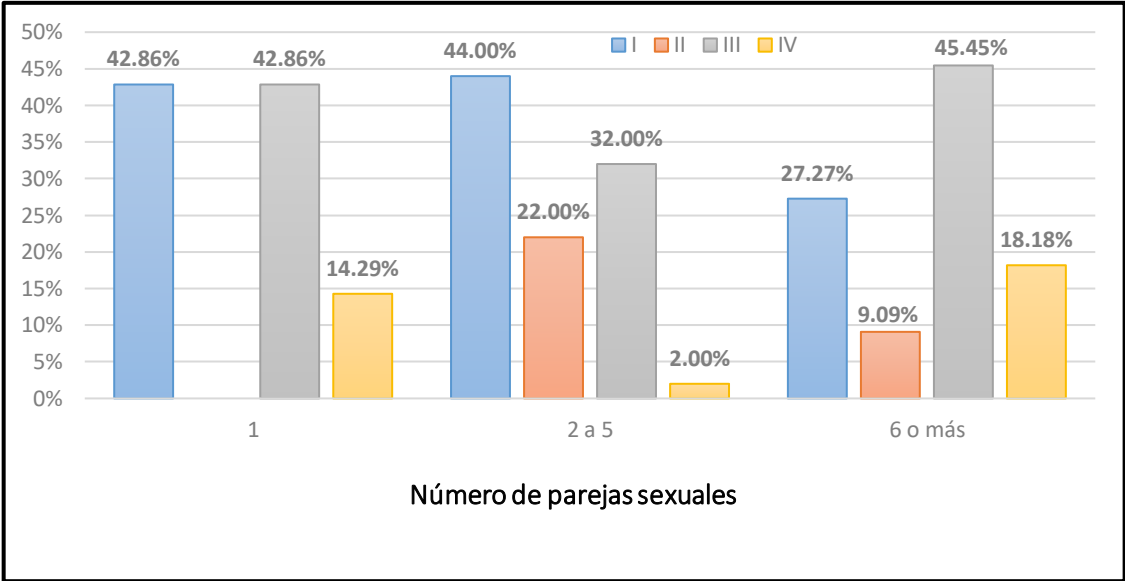
Debido a que el HPV se podría relacionar fuertemente con esta enfermedad y los hábitos sexuales, se observó el tiempo que existía entre el IRS al momento del diagnóstico de esta neoplasia y se lo relacionó con el estadio del tumor. Se halló que todas las mujeres con menos de 10 años de iniciada las relaciones sexuales se encontraban en estadio I al momento del diagnóstico. Se especificó el porcentaje de casos clasificados según estadio FIGO, según el tiempo transcurrido entre el inicio de las relaciones sexuales y el diagnóstico. La asociación entre ambas características resultó estadísticamente significativa (test chi-cuadrado, $p=0.045$). En el gráfico número 3 se especifica el porcentaje de casos clasificados según estadio FIGO.

Gráfico Nro. 3: Distribución del estadio FIGO, según tiempo transcurrido entre el inicio de las relaciones sexuales y el diagnóstico



En función del número de parejas sexuales y la distribución de los casos según el estadio FIGO, se evidencia que entre quienes tuvieron una pareja sexual, el 42.86% se encontraba en estadio I, al igual que el 44.00% de quienes tuvieron entre 2 y 5 parejas y el 27.27% de quienes tuvieron 6 o más. Pero no se halló asociación entre el número de parejas sexuales y el estadio del cáncer de cuello uterino (test chi-cuadrado, $p=0.591$). Los datos se muestran en el gráfico número 4.

Gráfico Nro.4: Distribución del estadio FIGO, según número de parejas sexuales



DISCUSIÓN

En el presente trabajo se investigaron los factores epidemiológicos que podrían influir en el desarrollo de esta neoplasia, esto incluye algunos factores de riesgo asociados como también así los controles de tamizaje previos.

Se demostró en esta población estudiada que la mediana edad fue la más representativa coincidiendo con los datos publicados en Globocan 2020, si bien la edad podría ser variable dependiendo de algunos factores de riesgo, como las conductas sexuales y antecedentes reproductivos, concuerda con la historia natural del desarrollo de esta neoplasia a partir del contacto con el HPV. Cabe destacar que hubo 3 casos en el cual esta neoplasia se presentó en mujeres menores de 25 años, alejándose de la edad promedio descrita. Así también, en el presente trabajo se demuestra que el carcinoma de tipo escamoso es el más frecuente semejando los datos a nivel mundial con un 83,33% de este tipo histológico ubicando en menor medida el adenocarcinoma.¹⁶

En el 2018, entre el 84 y el 90 % del total de casos en todo el mundo, ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos.³⁹ Se ha determinado, según lo publicado, que tener un conocimiento bajo o regular acerca del CCU y su prevención, incrementa cuatro veces la probabilidad de tener una actitud negativa para la toma de la citología; ya sea, miedo, vergüenza o estrés.⁴⁰ Otro análisis descriptivo realizado por Akinlotan M. y Col, mostró una correlación significativa entre el nivel educativo y el conocimiento de los factores de riesgo asociados.⁴¹ En un estudio realizado en jóvenes de Zimbabue, se vio que conocen la enfermedad pero carecen de un conocimiento adecuado de los factores de riesgo. La falta de conocimiento o información en relación al cáncer cervicouterino podría coincidir con que solo 28,3% de las mujeres de nuestro estudio finalizaron la escuela secundaria. La educación y la concientización sobre el CCU deberían estar a cargo y fortalecerse a nivel comunitario, provincial y nacional. El desarrollo de una herramienta estándar de prevención primaria del CCU que pueda integrarse en las escuelas puede ser un paso hacia el abordaje de la inequidad en salud.⁴²

Los antecedentes reproductivos, sexuales, el tabaquismo y presentar controles citológicos previos inadecuados se evidenciaron en mayor medida en este trabajo y algunos de ellos se identificaron en estadios tumorales más avanzados. El tabaquismo

como tal debilita el sistema inmunológico y lo hace más vulnerable a la persistencia del VPH, se pudo determinar en esta población que un poco menos de la mitad era tabaquista o ex-tabaquista de jerarquía. En una revisión sistemática realizada en Embase, Medline, Cochrane Central, Web of Science y Google Scholar sobre la base de la evidencia disponible, se pudo concluir que fumar aumenta el riesgo de anomalías cervicales ⁴³ como así también lo describe la FIGO. ⁴ En otra revisión realizada por Rodney C. y Col. en 2018 sobre datos a nivel mundial de pacientes con diagnóstico de CCU se observó que la alta paridad, el uso continuo de anticonceptivos hormonales orales, múltiples parejas sexuales y la coinfección con VIH se relacionaban con el CCU. ³⁹ Siendo la infección por el HPV un factor “necesario” para el desarrollo de esta neoplasia se podría explicar la relación de estos factores presentes. Estos datos fueron descritos de forma similar en esta investigación excluyendo el VIH del cual no tuvimos ningún caso identificado. Respecto al factor relacionado a la anticoncepción no existe una evidencia clara sobre los anticonceptivos hormonales orales combinados y su relación con el CCU, pero sí podemos ver en nuestro trabajo que el 28,98% utilizaba anticoncepción de tipo hormonal, el 44,93% no utilizaba ningún método anticonceptivo y sólo el 7,24% utilizaba método de barrera, fenómenos fuertemente relacionados con la mayor exposición al VPH y el nivel educativo.

Al considerar los antecedentes sexuales como factor de riesgo, se observó que el inicio de las relaciones sexuales en su mayoría fue entre 15 a 19 años, otros autores también coinciden con estos resultados y resaltan en que el riesgo aumenta cuando el inicio es antes de los 18 años. ^{44,45} En un meta-análisis realizado por Liu Z y Col, los resultados hallados sugieren que las múltiples parejas sexuales son un riesgo potencial asociado con el desarrollo del cáncer de cérvix, ⁴⁶ en nuestro caso más de la mitad tuvo más de 2 parejas sexuales. Si bien queda claro que el mayor número de parejas sexuales influye con el desarrollo de esta neoplasia, en este estudio se analizó también si la cantidad de parejas sexuales tenía alguna asociación con el estadio del tumor presentado pero no resultó significativo, y al realizar una revisión bibliográfica no se encontraron trabajos que describan estos datos estudiados. Además se investigó el tiempo transcurrido entre el inicio de las relaciones sexuales con la presentación y el diagnóstico de la enfermedad, la aparición tumoral fue dada en mayor medida en un promedio de tiempo mayor a 20 años. Hubo 4 casos en los que se describe un tiempo menor a 10 años donde el estadio tumoral fue mucho menor

que en aquellas con más rango de tiempo entre el IRS y el diagnóstico. En estos últimos 4 casos mencionados el CCU se presentó antes, no coincidiendo con el tiempo descrito para el desarrollo de esta neoplasia a partir del contagio del HPV, ya que la historia natural describe un tiempo de evolución entre 10 y 20 años en una paciente inmunocompetente.¹⁷ En nuestro trabajo no hubo pacientes con alguna enfermedad inmunodepresora que pudiera explicar estos tres diagnósticos.

A pesar de que el CCU debería ser prevenible o detectado precozmente con un tamizaje oportuno, actualmente tiene sus dificultades y continúa aumentando el número de casos. Se podría pensar que al menos el 90% de nuestra población estudiada habían estado en contacto con un sistema de salud debido a que estas mujeres habían tenido al menos 1 o más embarazos en su vida, pero a pesar de ello se demostró que dentro de la población estudiada el 21,87% nunca se había realizado un estudio citológico y el 45,83% lo había hecho de forma esporádica (tiempo mayor a 5 años entre cada estudio), esto nos podría indicar en cierta medida la importancia de fortalecer la atención.

Haciendo referencia a lo descrito anteriormente, evidenciamos en este trabajo que aquellas mujeres que presentaban mayor número de citologías previas tenían mayor porcentaje de presentación tumoral diagnosticado en estadio temprano, en contrapartida, quienes no se habían realizado nunca un Papanicolaou o sólo uno el estadio tumoral fue más avanzado. En un estudio retrospectivo realizado entre enero de 2006 y diciembre de 2018, en París, Francia de 96 pacientes con CCU, el 26% se presentó con estadio desde IA1 a IB2 y el 71% con estadios más avanzados. Quienes presentaron estadios más avanzados solo el 30,4 % se habían realizado un control ginecológico en los últimos 3 años, concluyendo la importancia del acceso universal a los exámenes de detección necesarios para la prevención y el tratamiento temprano.⁴⁷

El test de HPV en sus diferentes versiones demostró tener mayor sensibilidad que el Papanicolaou ya que permite identificar la presencia del virus. Los subtipos de HPV 16 y 18 son los más prevalentes y responsables de los casos de CCU.³⁹ En nuestro nosocomio hasta la fecha estudiada no se contó con el test de VPH como método de screening y de las pacientes estudiadas ninguna de ellas poseía un test de HPV previo. Algunas de las mujeres contaban con citología previa realizada ya sea en otro centro de la zona o en el hospital y otras no contaban con un tamizaje previo. De las mujeres que presentaron citología previa negativa, el 78,94% de ellas tenían

un resultado citológico negativo dentro de los últimos 5 años. La baja sensibilidad podría corresponder a varios motivos; una toma en malas condiciones, fijación y transporte de la muestra inadecuada, personal no capacitado o un informe incorrecto. En uno de los trabajos publicados por Philp L y Col, se observó que dentro de los dos años anteriores al diagnóstico entre el 4 al 41% tenían resultado citológico negativo, esto da como resultado una citología falsa negativa y un retraso en el diagnóstico en pacientes con cánceres avanzados.⁴⁸ En otro estudio de cohorte retrospectivo realizado en Canadá en donde se estudiaron los resultados citológicos previos, enfatizaron en la preocupación de que la citología cervical no detectaba anomalías citológicas en las mujeres que presentaron Papanicolaou en los últimos 3 a 5 años antes del diagnóstico.⁴⁹ Además, la Sociedad Española de Oncología Médica identificó que la prevalencia aumenta con la severidad de la lesión subyacente: 27,6% (+/- 4%) de LSIL/CIN 1, 39,8% +/- 5% en lesiones HSIL/CIN 2 y 58,2% +/- 4,1% en HSIL/CIN 3.¹⁷ Por lo tanto, las lesiones de alto grado son las que se asocian íntimamente con el CCU. Lo que pudimos observar en este trabajo fue que el 46,15% de las mujeres presentaron una lesión de alto grado previo al diagnóstico. Sin embargo, no fue posible identificar aquellas que presentaban CIN 2 o CIN 3 ya que no fueron discriminadas por el servicio de anatomía patológica.

CONCLUSIÓN

Se consideró clínicamente útil la posibilidad de identificar en forma precisa algunos factores epidemiológicos involucrados en el desarrollo del cáncer cervicouterino en nuestro nosocomio. Esto nos permitió conocer las características epidemiológicas de esta población para poder incidir en aquellos factores que están potencialmente asociados y de esta forma aplicar intervenciones que produzcan un efecto beneficioso para disminuir la morbimortalidad de las mujeres.

Debido a ser un estudio retrospectivo, nos parece importante resaltar que si bien se obtuvo la mayor parte de la información registrada en las historias clínicas se evidenció un subregistro de algunos datos. Por lo tanto consideramos imprescindible para investigaciones futuras y dar continuidad a esta investigación reforzar la carga de los mismos.

Los factores mayoritariamente asociados que se han determinado en la investigación retrospectiva de este trabajo fueron aquellos relacionados con la inadecuada o nula realización de un tamizaje previo, el bajo nivel educativo existente, el alto porcentaje de consumo de tabaco, las múltiples gestaciones previas, y los hábitos sexuales que exponen al contacto del VPH, al igual que la falta de utilización de un método anticonceptivo de barrera. Si bien varios de ellos podrían ser difíciles de modificar, se podría identificar a las poblaciones de alto riesgo para reforzar pruebas de tamizaje de alta calidad. Quizás, esto debería ser complementado con el desarrollo de programas de educación poblacional, para provocar impacto en las comunidades de bajos recursos a fin de promover la salud sexual.

En nuestra investigación, se ha demostrado que el diagnóstico de CCU en su mayoría se presenta en mujeres de mediana edad y varias de ellas en edad reproductiva, coincidiendo con la historia natural de la enfermedad, pero existieron algunos casos donde esta enfermedad también afectó a pacientes jóvenes e incluso añosas que se distinguen de este grupo etario. Por lo tanto, es prioritario proporcionar y contemplar los controles de tamizaje y prevención primaria recomendados por las diferentes sociedades descritas.

Como se ha evidenciado en este trabajo la mayoría de las mujeres tenía un estadio tumoral avanzado al momento del diagnóstico con un abordaje terapéutico no quirúrgico. Si bien la mayor parte de los hallazgos en relación a los cofactores resultaron coincidentes con la bibliografía mundial, no se halló asociación entre el

número de parejas sexuales y el estadio del cáncer de cuello uterino. Por otro lado, se demostró que aquellas mujeres que contaban con mayores controles citológicos adecuados y oportunos presentaron un estadio de la enfermedad al diagnóstico mucho menor de las que tenían menos controles. Claramente esto es de gran importancia ya que un diagnóstico precoz tendrá repercusión en la resolución terapéutica temprana mejorando la sobrevida.

Se observó que un porcentaje de las mujeres contaba con un informe citológico negativo pocos años previos a tener el diagnóstico de esta neoplasia, mientras que otras si presentaban un informe de lesión de alto grado que significó el diagnóstico de CCU posteriormente. Concluimos que la citología es un método con menor sensibilidad que el test de HPV, como bien lo exponen las revisiones bibliográficas. Actualmente, algunas áreas geográficas de nuestro país están incorporando el test de HPV como primer método de screening. Si bien no contamos aún con informes actualizados en relación a la incorporación del test, se espera que a largo plazo otorgue resultados beneficiosos.

Nos parece necesario resaltar que varias de las mujeres con CCU habían asistido a un centro de atención previo al diagnóstico y no se les había realizado un tamizaje oportuno. Se debería aprovechar como recurso estas oportunidades de atención para lograr ampliar el cribado. Esta revisión de datos, enfatiza en poder crear un sistema sanitario que se extienda mucho más de lo proporcionado para disminuir la desigualdad e inequidad en salud.

La incorporación de cambios en los programas de prevención para el control del CCU, el desarrollo y la disponibilidad de nuevas herramientas, incluyendo nuevas tecnologías para el cribado así como las vacunas profilácticas frente al HPV parecen ser nuevas oportunidades para lograr un impacto positivo sobre la carga de la enfermedad.

Finalmente, debemos señalar la importancia en el diagnóstico oportuno para el abordaje de un tratamiento óptimo que reduzca los números de casos descritos. Identificar todos estos escenarios nos indica la necesidad de formular y aplicar medidas preventivas en los distintos niveles de atención, priorizando aquellos que presentan mayor riesgo y en los que el acceso a la cobertura es más vulnerable.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. ICO/IARC. Human Papillomavirus and Delated Diseases Report. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. Summary Report 22. October 2021.
- 2- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020 (GLOBOCAN). Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.
- 3- Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. Atlas de Mortalidad por cáncer, Provincia de Santa Fe, Años 2013-2015. Dirección Provincial de Información para la Gestión, Ministerio de Salud, 2017.
- 4- Bhatla N, Aoki D, Nand D, Sankaranarayanan R. Cáncer de cuello uterino. *FIGO Cancer Report*, 2021.
- 5- Ministerio de Salud de Argentina. Proyecto para el mejoramiento del Programa Nacional del Cáncer de Cuello Uterino. 2009.
- 6- Bhatla N. Revised Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia .FIGO. Staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2019; 1–7
- 7- Organización Mundial de la Salud. Lanzamiento de la Estrategia mundial para acelerar la eliminación del Cáncer del Cuello Uterino. 2020
- 8- Ministerio de Salud de Argentina. Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cervicouterino. Manual SITAM. 1,2. 2014.
- 9- National Cancer Institute (EE.UU). Prevención del cáncer de cuello uterino. Versión para profesionales de salud. Enero, 2023
- 10-Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Cáncer de Cuello Uterino, Estadísticas de Mortalidad. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). SIVER-Ca -DEIS. 2018
- 11-Ministerio de Salud de Argentina - Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina. Cáncer de cuello uterino. Registros de mortalidad de la DEIS. *Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER-Ca)*. 2022.

- 12-American Cancer Society. Estadísticas, datos y cifras de cáncer. *Cancer Facts & Figures*. Enero 2022.
- 13-Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. FASGO. "Manejo Terapéutico del Carcinoma de cuello uterino". 2017
- 14-Ministerio de Salud de Argentina. Registro Institucional de Tumores de Argentina Instituto Nacional del Cáncer (RITA). Resultados, avances y desafíos. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER-Ca). 2021
- 15-Tatti Silvio. Colposcopia y patologías del tracto genital inferior. En la era de la vacunación. Editorial Panamericana. 2011
- 16-International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):885-91
- 17-Sánchez L. Sociedad española de oncología médica. SEOM. Cáncer de cérvix. Febrero 2020.
- 18-Bosch J, Serrano J, González J, Lobo P, López-Arregui E., Quesada M, et al. Guía de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Métodos anticonceptivos y VPH. 2018; 1-47.
- 19-Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. FASGO. Consenso "Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello uterino". 2014
- 20-Sociedad Argentina del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Prevención primaria y secundaria del cáncer cervicouterino: "Manejo del tamizaje anormal y de las lesiones histológicas del cuello uterino". *SOGIBA*. 2022
- 21-Andrea A , Costa M, Ribeiro R, Villa L, Aparecida V, et al. Infección por VPH y neoplasia cervical: factores de riesgo asociados. *Pubmed*. 2015
- 22- Brinton L, Hamman R, Huggins R, Lehman H, Levine S, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1987.

- 23-Manrique F, Salamanca A, Gallo J. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. The heredity and genetics of gynecological cancer. *Elsiever*. 2013.
- 24-Nersesyan A, Muradyan R, Kundi M, Fenech M, Bolognesi C, Knasmueller S. Smoking causes induction of micronuclei and other nuclear anomalies in cervical cells. *Int J Hyg Environ Health*. 2020 May.
- 25-Clarke M.A, Rodriguez A.C, Gage J.C. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis*. 2012. 12, 33
- 26-Brotman R, Shardell M, Gajer P, Tracy K, Zenilman J, Ravel J, et al. Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection, *The Journal of Infectious Diseases*. 2014 December; Vol 210, (11) 1,723–173
- 27-Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert JHHM, Jones HE. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception*. 2022 Mar; 107:1-9.
- 28-Diede L, Loopik J, IntHout W, Melchers L, FAG M, Ruud LM, Bekkers A, et al. El uso de anticonceptivos orales y dispositivos intrauterinos y el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical grado III o peor: un estudio basado en la población. *Europea de Cáncer*. 2020. Enero, 102-109
- 29-Castellsague X, Muñoz N. Cofactores en la carcinogénesis del virus del papiloma humano: papel de la paridad, los anticonceptivos orales y el tabaquismo. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; (31):20-8.
- 30-Arrossi, S. El impacto de la prueba de VPH en los programas de tamizaje en América Latina: el caso de Argentina. *Salud pública de México*, 2019. 61, 86-94.
- 31-Malevolti M, Lugo A, Scala M, Gallus S, Gorini, G, Lachi A, et al. Dose-risk relationships between cigarette smoking and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2023, 32(2), 171-183
- 32-García R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005 Nov 20; 117 (4):629-37.

- 33-Ministerio de Salud, Argentina. Vacunación contra el virus del papiloma humano. Guía de lineamientos técnicos, manual del vacunador. 2017
- 34-Ministerio de salud Argentina. ANMAT. Vacuna del virus del papiloma humano: seguridad y eficacia. Programa de evaluación de tecnología sanitaria. *Pets-Anmat*. 2017
- 35-Ministerio de salud Argentina. Manual para la implementación del test de VPH en contexto programático. Agosto, 2016
- 36-Organización Mundial de la Salud – Organización Panamericana de la Salud. Manual incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. Sección 1 y 2, 6, 8,10.
- 37-Abu-Rustum N, Yashar C, Bean S, Bradley K, Campos S, Chon H, et al. NCCN guidelines insights: cervical cancer, version 1. Featured updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020.
- 38-American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de Cuello de Útero- Tratamiento. *Cancer.net*. 02/2019
- 39-Rodney C, Mbelé M, Makhafola T, Hicks C, Wang S, Reyes R, et al. Cáncer de cuello uterino en países de ingresos bajos y medianos. *Oncol Lett*. 2020; 20(3):2058-2074.
- 40-Castro M, Morfin R, Sánchez S, Roca J, Sánchez E, Williams M. Nivel de conocimientos sobre el cáncer cervical y el Papanicolaou en relación al temor, estrés o vergüenza al tamizaje: Estudio transversal en una comunidad pobre. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2005; 51 (2):94-99.
- 41-Akinlotan M, Bolin J, Helduser J, Ojinnaka C, Lichorad A, McClellan D. Cervical Cancer Screening Barriers and Risk Factor Knowledge Among Uninsured Women. *Journal of Community Health*. 2017:42, 770–778.
- 42-Girdler-Brown B, Singh E. Conocimientos, actitudes y prácticas de los jóvenes en Zimbabue sobre el cáncer de cuello uterino y el VPH, los métodos actuales de detección y vacunación. *Cáncer BMC*. .2019; 19 (1): 845.
- 43-Nagelhout G, Ebisch R, Van Der Hel O, Meerkerk G, Magnée T, De Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Pubmed*. 2021 Jul;21(7):781-794

- 44-Guerra C, Ortiz Y, Suárez YL, Socarás R, Vázquez N. Factores de riesgo asociados al cáncer cervico-uterino en el área de salud de Santa Rita. *Multimed*. 2016 sep- oct; 20 (5)
- 45-Montero Y, Ramón R, Valverde C, Escobedo FE, Hodelín E. Principales factores de riesgo en la aparición del cáncer cervicouterino. *Medisan*. 2018 mayo; 22(5): 531-7.
- 46-Liu Z, Liu W, Liu Y, Ye X, Chen S. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies *APJCP*. 2015. 16: 9-3893.
- 47-Mattern J, Letendre I, Sibiude J, Pénager C, Jnifen A, Souare F, et al. Diagnosis of advanced cervical cancer, missed opportunities? *BMC Womens Health*. 2022 Mar 30; 22 (1):97.
- 48-Philp L, Jembere N, Wang L, Gao J, Maguire B, Kupets R. Pruebas de Papanicolaou en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino: ¿ayuda o dificultad?. *Ginecol Oncol*. 2018 julio; 150 (1): 61-66
- 49-Jackson R, Wang L, Jembere N, Murphy J, Kupets R. ¿Por qué las mujeres contraen cáncer de cuello uterino en un programa de detección organizado en Canadá? . *J Enfermedad del tracto genital inferior*. 2019 ene;23 (1):1-6