

HOSPITAL GENERAL DOCENTE ABEL SANTAMARÍA CUADRADO

PINAR DEL RÍO

Lesiones premalignas y malignas del cuello uterino en jóvenes

Pre-malignant and malignant lesions of the cervix in young women

José Carlos Hernández Castro¹, Giancarlo Dechard Gómez², Guillermo Yasel Martínez Martínez³, Dr. José Guillermo Sanabria Negrín⁴.

¹Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina.

²Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina.

³Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina.

⁴Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Auxiliar, Especialista de Segundo Grado en Histología.

RESUMEN

Objetivo. Determinar la incidencia anual de CCU en <25 años en la región oeste de la Provincia de Pinar de Río (2004-2008). **Material y método.** Estudio longitudinal, descriptivo y transversal de todas las biopsias efectuadas en el Hospital General "Abel Santamaría" de Pinar del Río en los años 2004-2008 (N=554) para conocer además la causa de referencia, residencia, diagnósticos. Se resumen los resultados en cifras absolutas y relativas porcentuales y cuando necesario se compararon mediante X^2 y Kappa al 95 % de certeza. **Resultados.** Anualmente acuden a la consulta 100 mujeres ($X^2=7,22$; $p=0,12$) fundamentalmente de Pinar del Río (45,8%) por enrojecimiento cervical el 63,0 %. La lesión acetoblanca era frecuente (61,0 %). Predominaron las lesiones de bajo grado de malignidad en los ponches y de alto grado en la radiocirugía. Se detectaron 206 lesiones de bajo grado de malignidad (40,7%), 141 lesiones de alto grado (27%), 1 carcinoma escamoso microinvasor (0,3%) y 4 en estadio Ib (0,7%). Los diagnósticos colposcópicos e histopatológicos estuvieron asociados (Kappa=0.50; $p<0,05$). La incidencia anual de cáncer invasor (Ia y Ib) fue de 2,7 x 100 000 mujeres. **Conclusiones.** La tasa de CCU es baja en este grupo, pero es necesario incrementar la búsqueda activa de lesiones macroscópicas en la Atención Primaria de Salud para lograr disminuir la incidencia del CCU en general en la población femenina pinareña. La colposcopia es importante ya que no pesquisa este grupo en el Programa. La prueba visual del cuello con ácido acético pudiera incrementar la frecuencia de detección de lesiones.

Palabras clave: NEOPLASIAS DEL CUELLO UTERINO/epidemiología, LESIONES PRECANCEROSAS, PREVALENCIA, COLPOSCOPIA.

ABSTRACT

Objective: To determine the annual incidence of Cervical Uterine Cancer in young women under 25 years old in the westernmost region of Pinar del Rio (2004-2008). **Material and Methods:** A longitudinal, descriptive and cross-sectional study of all the biopsies performed at "Abel Santamaria Cuadrado" University Hospital, Pinar del Rio, 2004-2008 (N=554) to learn about the causes of referral, residence and diagnoses. Results were summed up in absolute figures and relative percentages, when necessary; they were compared by means of X^2 and Kappa to 95% of confidence. **Results:** Annually 100 women attend to the hospital ($X^2=7, 22$; $p=0, 12$) mainly in Pinar del Rio municipality (45, 8%) due to cervical flare 63, 0%. Aceto-white lesion was frequent (61, 0%). Low-degree malignancies prevailed in biopsies and high-degree malignancies in the radio-surgeries. Detecting in the studies 206 low-degree malignancies (40, 7%), 141 of high-degree malignancies (27%), one (1) squamous cell micro-invasive carcinoma (0, 3%), and four (4) in stage Ib (0, 7%). Colposcopic and histopathological diagnoses were associated (Kappa=0.50; $p<0, 05$). The annual incidence of invasive cancer (Ia and Ib) was 2,7x100 000 women. **Conclusions:** The rate of Cervical Uterine Cancer was low in this group, being necessary to increase the active search of macroscopic lesions in Primary Health Care, in order to decrease its incidence in female population living in Pinar del Rio. It is very important to perform the Colposcopy in this group of ages; which is not included in the Program. Visual tests of the cervix, using acetic acid, could increase the frequency in the detection of lesions.

Key words: UTERINE CERVICAL NEOPLASMS/epidemiology, PRECANCEROUS CONDITIONS, PREVALENCE, COLPOSCOPY.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvicouterino es uno de los más frecuentes en todo el mundo, y las más altas prevalencias se observan en África Subsahariana y en el Caribe, especialmente en Haití.¹ (Ver Anexo. 1) En el ámbito mundial se detectan cada año unos 500 000 casos de cáncer del cuello uterino y a causa del mismo mueren anualmente más 270 000 mujeres. El 80 % ocurre en países en vías de desarrollo y el 50 % de las mujeres con cáncer cervical invasor avanzado nunca han tenido estudio citológico. La cada vez más frecuente aparición de lesiones precursoras de cáncer en mujeres jóvenes y del carcinoma escamoso del cuello uterino en este grupo de edad es un problema de salud pública en el mundo y en Cuba.¹⁻³ Varios factores se atribuyen a este fenómeno, pero todo indica que el comienzo precoz de las relaciones sexuales con penetración, el cambio frecuente de parejas sexuales⁴ y en última instancia, la incrementada probabilidad de infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)⁵ son definitorios para que cada vez más frecuentemente aparezcan lesiones precursoras y cáncer en estas edades. En Cuba, el Programa de Detección del Cáncer Cérvicouterino ha estado diseñado en este último período de manera tal que solamente entran al mismo las mujeres de 25 años a 64 años de edad.³ Sin embargo, son referidas a las consultas de patología de cuello jóvenes menores de 25 años, por lesiones detectadas en la Atención Primaria de Salud en otras consultas de Ginecología, o con citología orgánica realizada, al ser detectadas en sus comunidades como mujeres de alto riesgo de padecer de lesiones precursoras o de cáncer de cuello uterino. A pesar de todas las medidas que abarca este programa, se observa que hay una tendencia al ascenso del cáncer de cuello uterino en Cuba, y nuestra provincia no escapa a esta situación, pues también se detectan en estas edades que no están comprendidas en el programa, lesiones premalignas y cáncer que en muchos casos están en estadios francamente clínicos.⁶

En Pinar del Río, según los datos de incidencia anual reportados en la Jornada Nacional de Ginecología y Obstetricia, Bayamo 2008, el cáncer invasor muestra unas cifras anuales que están en el orden de 15 - 17 x 100 000 mujeres de 20 años y más, mientras el carcinoma in situ está en el orden de los 40 - 50 x 100 000 mujeres de 20 años y más.⁷

Durante años se han citado a innumerables agentes como los responsables del desarrollo de esta neoplasia, pero actualmente existe suficiente evidencia para implicar en forma directa a ciertos tipos de VPH como el factor más importante en la génesis del carcinoma de cuello uterino y otras neoplasias ano-genitales.⁸⁻¹⁰ Entre todos los tipos de papiloma virus humano, se encuentran muy relacionados con el cáncer cervical los tipos 16 y 18, además de otros que pueden lograr una evolución hacia la malignidad, con progresión hacia estadios invasores en menos de un año desde la infección inicial.⁹

Hasta el momento se conocen aproximadamente 200 tipos diferentes de VPH, de los cuales algunos como el 16 y 18 son de alto riesgo para infectar las mucosas, y otros de bajo riesgo.¹¹

La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen después de algunos meses posteriores al diagnóstico.¹² Las lesiones cervicales de bajo grado también tienden a regresar a la normalidad, sin embargo éstas también pueden progresar hacia lesiones de alto grado con un riesgo absoluto del 15-25% en el transcurso de 2 a 4 años, mientras que las lesiones de alto grado tienen una probabilidad del 50% de progresar a cáncer.^{8, 13} (Ver Anexo 2) En la mayoría de los casos la progresión no es un fenómeno abrupto, sino que transcurre lentamente a través del desarrollo de lesiones pre-malignas y preinvasivas. Dichas lesiones pre -malignas del cérvix son conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (NICs) y se dividen en tres grados (NIC1, 2 y 3) de acuerdo con la severidad de la lesión. Las características

histológicas esenciales de la (NIC) incluyen la presencia de coilocitos, ausencia de diferenciación citoplásmica o estratificación ordenada y presencia de células multinucleadas. Cuando estas modificaciones abarcan menos del tercio bajo del epitelio cervical se considera una NIC1; cuando las células afectadas se extienden más allá del tercio bajo del epitelio, pero no abarcan el tercio alto se considera NIC2, mientras que NIC3 es la condición en la cual las células indiferenciadas, no estratificadas y basaloideas ocupan más de dos tercios, o incluso todo el espesor del epitelio cervical.^{8, 13, 14} El carcinoma micro-invasor es el estado inicial del cáncer invasor cervical, en él las células neoplásicas han invadido la membrana basal del epitelio.¹⁵ Cuando las células malignas infiltran el endocérnix y se asocian para formar tumores exofíticos que pueden manifestar una ulceración superficial, se considera que se ha desarrollado un cáncer invasor, que posee la capacidad de extenderse hacia los tejidos (vaginal, paracervical y parametrial) adyacentes, para generar metástasis lejanas, eventualmente.¹⁶ El método diagnóstico más ampliamente usado para la detección de las lesiones del cuello uterino es la citología, conocida como prueba de Papanicolaou (Pap smear). La prueba se desarrolla en células obtenidas de un raspado de la pared cervical, que son posteriormente colocadas en una laminilla, fijadas, teñidas y estudiadas al microscopio óptico, luego se hace imprescindible la biopsia como patrón de oro ("Gold Standard") del diagnóstico.¹⁷ Sin embargo, las lesiones morfológicas no siempre traducen el grado de infección ni la infección misma. En la primera fase de la infección, que es episomal o extranuclear¹⁸, el virus aún no se ha integrado al genoma del huésped.¹⁹ Cuando se integra al mismo es que se desarrolla la transformación. Es por tanto, comprensible, que una persona esté infectada por el HPV, y aún no tenga signos morfológicos de la misma, y mucho menos macroscópicos. Por tanto la citología y la biopsia serían la visualización de la infección real, subyacente. La biopsia cervical permite diferenciar los estratos del epitelio cervical, detectando así el nivel de infiltración de las células infectadas, así como áreas de invasión. El diagnóstico histopatológico es la prueba certera para la detección y progresión de las lesiones cervicales inducidas por VPH.²⁰

La terminología utilizada en el diagnóstico citológico e histopatológico de las lesiones cervicales pre-malignas ha cambiado gradualmente. Lo que inicialmente se conocía como displasia leve corresponde a NIC1, de igual forma la displasia moderada corresponde a NIC2 y la displasia severa a NIC3. En la clasificación citológica del sistema Bethesda la infección por VPH y la NIC 1 han sido agrupadas como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL por sus siglas en inglés, o LIEBG en español), mientras que las NIC2 y NIC3 (incluyendo el carcinoma in situ) han sido designadas lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL por sus siglas en inglés, LIEAG en español).^{21, 22} Sin embargo, no existe unanimidad para la nomenclatura, no hay consenso. Mientras, la OMS continúa utilizando el sistema de grados anterior, de Richart.²³

La manifestación macroscópica de la infección puede ser interpretada a simple vista, y bajo colposcopio, gracias a la reacción producida por la aplicación de ácido acético diluido (3-5 %) sobre el tejido afectado. La reacción produce la formación de zonas blanquecinas (lesión acetoblanca) temporales, que indican la presencia del virus. La reacción se debe a la acumulación de proteínas, en este caso, anormales e incrementadas en las células infectadas, que son coaguladas reversiblemente por el ácido acético a esa dilución. Esta técnica es normalmente usada como una herramienta para la toma dirigida de biopsias y posteriormente para el tratamiento de las lesiones. Esta técnica se plantea puede reducir la carga económica y social del cáncer del cuello uterino, sobre todo en países pobres, donde no es posible a veces ni un pesquisaje citológico.²⁴⁻²⁹ Además de las técnicas morfológicas, existen hoy en día métodos moleculares para la detección del VPH. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es un método que permite la detección de cantidades ínfimas de ADN viral, es una técnica muy sensible, muy específica, pero muy

costosa, y no se utiliza en Pinar del Río.³⁰ Por todo lo anterior se hace imprescindible no solamente la detección de las lesiones premalignas mediante la citología, sino también el estudio del tipo viral, la carga y sus implicaciones en la transmisión del cáncer cervical, que hoy día se puede considerar como otra enfermedad de transmisión sexual más.

Control y prevención

En los países desarrollados la incidencia de la infección por HPV es elevada, sin embargo el cáncer cervical asociado ha dejado de ser un problema grave de salud pública. Desafortunadamente en países en vías de desarrollo, pobres, este tipo de cáncer continúa siendo una causa mayor de mortalidad en la población económicamente activa. La gran diferencia radica en el control y prevención del cáncer, que los países ricos han logrado al implementar programas de detección oportuna, tratamiento y seguimiento clínico de la población afectada. En países pobres la efectividad de este tipo de programas se ha visto limitada por problemas técnicos.³⁰

Algunos de estos factores también se encuentran en Cuba. Se sabe que una mujer con una lesión en el examen citológico, puede o no acudir al seguimiento y tratamiento, o puede perderse en cualquiera de los pasos del algoritmo, todo lo que influye en una baja tasa de diagnóstico y tratamiento final, con la complicación peor, la muerte. En Cuba, esta no es la situación, es decir, el acceso a los servicios de salud es universal y gratuito. Quedarían entonces, los factores subjetivos que conspirarían con la realización del pesquiasaje, tales como las creencias, actitudes, etc., que estarían por investigarse.³¹

Por todas esas razones la comunidad mundial, ya conocido el agente etiológico en la mayoría de los casos de lesiones premalignas y malignas del cuello, ha hecho mandataria la prevención primaria de la enfermedad, que solamente se podría lograr con una vacuna eficaz, efectiva y eficiente. Es decir, el desarrollo de vacunas profilácticas que ayuden a evitar la infección primaria por el VPH y reduzcan así la posibilidad de generación de un cáncer a largo plazo.³²⁻³⁵ Actualmente se están llevando la vacunación con compuestos bivalentes o tetravalentes contra VPH de alto riesgo, como por ejemplo en España, Canadá, Brasil, EEUU de Norteamérica, pero todavía tiene un precio prohibitivo, por lo que los países en vías de desarrollo no pueden aplicarla en campañas nacionales.³⁵

Cáncer.-Patogenia

De esta manera podríamos decir que el cáncer se origina como consecuencia de una acumulación desorganizada de células, y este cúmulo de células se puede producir por dos mecanismos:

A) Porque proliferaron en forma incontrolada por una desregulación del ciclo celular.

B) Porque las células que tendrían que haber muerto de forma natural no lo hicieron,

por una desregulación en el proceso apoptótico o de muerte celular programada.³⁶ Estos conceptos nos presentan ahora una nueva visión de la génesis del cáncer según el cual existirían dos vías o caminos que conducen al desarrollo de una neoplasia, ya sea por un aumento en el número de células que proliferan o por una disminución en el número de células que deberían morir por apoptosis, pero naturalmente esta dicotomía no es estricta y en muchas formas de cáncer se encuentra superposiciones de ambos procesos.³⁷

La sola presencia del virus no es suficiente para el desarrollo de la neoplasia, aparentemente serían necesarios otros factores para la progresión tumoral tales como los genéticos, epigenéticos, hormonales, inmunológicos, entre los que se incluye además el virus del SIDA, como agente inmunosupresor.³⁸

El punto de partida del proceso carcinogénico se iniciaría en las células basales del epitelio de la zona de unión escamo-columnar donde se produciría la infección por el VPH. Esto sería posible, a través de pequeños microtraumas que determinarían una solución de continuidad a nivel epitelial permitiendo el acceso del virus a las células basales donde existirían receptores para el mismo, pertenecientes a la familia de las integrinas.^{37, 38} Los virus del papiloma humano pueden ser detectados no sólo en los carcinomas de cuello uterino, sino también en sus lesiones precursoras (displasia / NIC / Lesiones intraepiteliales), lo cual estaría indicando que el virus sería el iniciador de la enfermedad mientras que otros factores genéticos celulares jugarían un papel crucial en la progresión de la misma.³⁹

Cáncer cervical: Epidemiología

Se ha planteado que las mujeres que viven en América Central y del Sur, y en el área del Caribe tienen el riesgo más alto.³⁹ Mientras las tasas de mortalidad son generalmente bajas en Norteamérica y Canadá, son aún altas en África. Dentro de Norteamérica, las tasas de incidencia y mortalidad son más altas entre los indios, negros e hispanicos.^{40, 41}

Las tendencias tienden a aumentar entre los norteamericanos y los europeos, pero no está claro si refleja un incremento actual o es consecuencia de un mejor pesquisaje y mejores procedimientos diagnósticos. Los países con más bajo riesgo son Australia, Nueva Zelandia y Asia.⁴² Los factores de riesgo individuales incluyen la actividad sexual, el número de parejas sexuales, y la paridad. El papel del hábito de fumar y el uso a largo plazo (más de 12 años) de los contraceptivos orales se debaten aún, ya que pueden estar ligados a otras variables (fumar a la actividad sexual, y el uso de contraceptivos al incremento de tamizaje con el Pap Smear). Las dietas ricas en beta-caroteno, vitamina C, y vitamina A parecen estar asociadas con un efecto protector⁴³ aunque no debidamente probado. El diagnóstico del cáncer cérvicouterino se basa en los mismos principios que para el diagnóstico de la infección por el VPH, es decir, el citodiagnóstico, y el pesquisaje masivo, la colposcopia, en las clínicas de referencia, la biopsia dirigida por ponchamiento o por radiocirugía, y el tratamiento de las lesiones de diferentes maneras.⁴⁴

Cáncer cervical: tratamiento

El tratamiento quirúrgico a los casos pre-clínicos es de una efectividad de casi el 100%. El tratamiento adyuvante se emplea en los casos de estadios clínicos en los que se puede asociar a la cirugía.⁴⁴ Está establecido que la radiación curativa típica para el cáncer cervical puede resultar en serios efectos tóxicos locales, específicamente a la vejiga y al tracto génito-urinario. Se ha propuesto un método para mejorar la razón terapéutica asociada con un haz externo de radiación para el cáncer cervical, así como para otros tumores, y es el uso de la radioterapia de intensidad modulada (RTIM). Desafortunadamente, hasta ahora, ha habido una falta de datos objetivos en la literatura médica que documente tanto la efectividad como los efectos colaterales para esta técnica nueva, a pesar del hecho de que esta aproximación es ampliamente usada en la práctica clínica.⁴⁴

Aunque la cirugía es efectiva para las NIC, es apropiado evaluar la utilidad clínica de técnicas no quirúrgicas, tal como la terapia fotodinámica. Un grupo de investigadores japoneses reportaron sus resultados con este método usando la administración sistémica de sodio "porfimer" y se aplicó láser local a través de un

colposcopio en 86 mujeres con NIC.⁴⁴ Después de haber revisado el tema, y conocer de la existencia de lesiones premalignas y malignas en jóvenes menores de 25 se decidió realizar este trabajo para determinar la frecuencia e incidencia de lesiones premalignas y comprobar la necesidad de incluirlas o no en el Programa de Detección Oportuna del Cáncer Cérvico-Uterino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal con algunos componentes analíticos de todas las biopsias efectuadas en el Hospital Clínico-Quirúrgico de mujeres comprendidas entre los 15 y los 24 años de edad, condigno diagnóstico histopatológico del cuello uterino, en los años 2004-2008.

Universo: Total de mujeres de 15 a 24 años de edad con diagnóstico histopatológico del cuello uterino. N=554.

Muestra: El 100 % del universo fue estudiado. Las fuentes de información fueron: las boletas de solicitud de biopsia, las tarjetas de diagnóstico, y la mini historia clínica de la Consulta de Patología de Cuello del propio hospital. Este centro asistencial atrae a toda la población de 10 de los municipios de la provincia (P. del Río, San Luis, San Juan, Guane, Sandino, Mantua, Minas, Viñales, La Palma y C. del Sur), que hace un total de 20001 mujeres en el grupo de 15-19 años, y de 16679 en el de 20-24 años.

VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN.

Edad (variable cuantitativa continua en años cumplidos), categorizada en dos grupos quinquenales: 15-19 años y 20-24 años.

Municipio de procedencia, variable categórica nominal política: Los 10 municipios de la región occidental y central, a saber: Pinar del Río, San Luis, San Juan, Guane, Sandino, Mantua, Minas, Viñales, La Palma y C. del Sur.

Motivo de consulta: Variable categórica política: Citología alterada, condilomas vulvo-vaginales, enrojecimiento cervical, leucorrea, pelvialgia, sangrado genital anormal.

Resultado de la colposcopia: Variable categórica política. Presencia de lesiones aceto-blancas, u otras. Resultado de la citología (según clasificación de Richart y del Programa de Detección Oportuna del Cáncer Cervical en Cuba). Variable categórica política.

Tipo de biopsia utilizada para llegar a un diagnóstico definitivo: Variable categórica política, a saber: Biopsia dirigida por colposcopia con ponches múltiples, conización por radiocirugía, histerectomía, otro tipo.

Diagnóstico histopatológico: Variable categórica política, según Richart y el Programa de Detección Oportuna de Cuba.

INDICADORES ESTUDIADOS:

Se calcularon las medidas de resumen para variables cualitativas en forma de frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Se calcularon las tasas de referencia a la consulta promedio anual, tomando en cuenta la población de esos grupos de edades (45) y los municipios de procedencia. Se determinó la tasa de incidencia anual de cada tipo de lesión a partir del carcinoma in situ y estadios superiores.

Para buscar homogeneidad en frecuencias se realizó la prueba de X² al 95 %. Asociación entre colposcopia y el grado de las lesiones histopatológicas, mediante laprueba Kappa de concordancia al 95 % de certeza.

Consideraciones bioéticas.

Las mujeres referidas a esta consulta son informadas desde el primer momento de la causa de su presencia en la misma, y que los datos son estrictamente confidenciales, por lo que su anuencia verbal, permite los exámenes que allí se realizan y la consecución de acciones en la misma hasta llegar a un diagnóstico y un tratamiento efectivo. Se trata de minimizar la angustia que se genera, sobre todo en estas personas jóvenes, agilizando el diagnóstico y el tratamiento. Se mantiene la privacidad, la independencia, la autonomía del paciente, la beneficencia, y la no maleficencia. Se les informa en todo momento que todos los datos, resultados de complementarios de laboratorio y diagnóstico final se utilizarán con fines investigativos, y de la no utilización de su nombre y generales en ninguna publicación, evento u otra presentación o informe.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución de las mujeres menores de 25 años referidas a la Consulta de Patología de Cuello del Hospital "Abel Santamaría" en el período del 2004-2008.

Tabla 1. Distribución de frecuencias de las pacientes menores de 25 años examinadas en Consulta de Patología de Cuello según año de examen y grupo de edad.

AÑO	Grupo		de edades		Total	
	15-19		20-24		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
2004	13	8,1	43	10,9	56	10,1
2005	33	20,5	75	19,1	108	19,5
2006	38	23,6	122	31,0	160	28,9
2007	55	34,2	121	30,7	176	31,8
2008	22	13,7	32	8,1	54	9,7

Total	161	29,1	393	70,9	554	100
-------	-----	------	-----	------	-----	-----

$$X^2 = 7.22; \text{gdl} = 4; p = 0.12$$

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patología de Cuello. Hospital "Abel Santamaría".

Si bien fueron referidas más mujeres del grupo de 20 – 24 años, no se detectaron diferencias en los cinco años estudiados ($X^2 = 7.22; \text{gdl} = 4; p = 0.12$).

En la tabla 2 se muestra la procedencia de las pacientes según municipio de residencia. La mayoría procedía del municipio P. del Río (municipio de mayor población en la región oeste y en la provincia, ya que es la cabecera provincial, y los municipios aledaños San Juan y Viñales.

Tabla 2. Distribución de las pacientes menores de 25 años según municipio de residencia. Tasa de referencia anual a la consulta. 6.3025

Municipios	Total en el quinquenio		Tasa de referencia anual
	No.	%	
Sandino	23	4,2	1,8
Mantua	25	4,5	3,2
Minas	32	5,8	2,8
Viñales	33	6,0	3,6
La Palma	31	5,6	2,6
C. del Sur	50	9,0	1,8
P. del Río	254	45,8	4,0
San Luis	19	3,4	1,7
San Juan	52	9,4	3,6

Guane	35	6,3	2,9
Total	554	100	3,0

Nota: Tasa dada por 1000 mujeres de esos grupos de edades.

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patología de Cuello. Hospital "Abel Santamaría".

La vía de entrada a la Consulta, es decir, el motivo de Consulta se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Motivo de Consulta de Patología de Cuello de mujeres menores de 25 años.

MOTIVO DE CONSULTA	No.	%
Citología alterada	68	12,3
Condilomas	32	5,8
Enrojecimiento cervical	349	63,0
Leucorrea	50	9,0
Pelviaigia	20	3,6
Sangrado genital	11	2,0
Sinusorragia	9	1,6
Otras causas	15	2,7
TOTAL	554	100

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patología de Cuello. Hospital "Abel Santamaría".

La mayoría fue referida por otras consultas de Ginecología por presentar enrojecimiento cervical (349/554, 63.0 %), pero ya se comienza a ver como algunas se realizan la prueba citológica y tienen resultados alterados por lo que son referidas también a dicha consulta (68/554; 12,3 %).

Otro elemento importante es el resultado de la colposcopia del grupo estudiado, el cual se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados colposc6picos en mujeres menores de 25 a6os.

Colposcopia	No.	%
Lesi3n acetoblanc	338	61,0
Base	3	0,5
Colpitis condilomatosa	25	4,5
Ectopia	87	15,7
Eritroplasia	5	0,9
Leucoplasia	8	1,4
Lesi3n exof6tica	4	0,7
Mosaico	36	6,5
Negativa	10	1,8
No se precisa	38	6,9
Total	554	100,0

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patolog6a de Cuello. Hospital "Abel Santamar6a".

La lesi3n predominante fue la acetoblanc, siguiendo en orden la ectopia. En el primer caso se considera como una colposcopia positiva, y en el segundo como colposcopia negativa.

El tipo de biopsia a que fueron sometidas se muestra en la tabla 5. De las 554 mujeres investigadas 526 ten6an un diagn3stico al finalizar el 2008.

Tabla 5. Tipo de biopsia utilizado para el diagn3stico definitivo de las mujeres menores de 25 a6os.

Biopsia	No.	%
Ponches múltiples	233	42,0
Asa diatérmica	279	50,4
Histerectomía	11	2,0
No tuvieron	9	1,6
Pendientes	22	4,0
Total	554	100,0

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patología de Cuello. Hospital "Abel Santamaría".

Los diagnósticos histopatológicos de las pacientes investigadas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Diagnósticos histopatológicos según tipo de estudio realizado en mujeres menores de 25 años.

Diagnósticos	Ponches	Asa	Histerect	Por citología	Total
No útil	4	2	-	-	6
Cervicitis	57	51	7	-	115
Ectopia	14	9	-	-	23
Epidermización	5	0	1	-	6
Granuloma	6	0	-	-	6
HPV sólo	48	8	-	-	56
NIC I	81	69	-	-	150

NIC II	10	89	-	-	99
NIC III	7	35	-	-	42
C. in situ	0	11	-	-	11
C. microinvasor Ia	1	0	-	-	1
CINV Ib	0	2	2	-	4
Normal	-	3	1	9	13
Pendientes	-	-	-	-	22
Total	233	279	11	9	554

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patología de Cuello. Hospital "Abel Santamaría".

Las veintidós mujeres pendientes de conclusión diagnóstica más los seis resultados "no útil" de las biopsias, minimizan la muestra a 526 mujeres. Mientras en los ponches múltiples se detectaban con mayor frecuencia las NIC I y la infección por Virus del Papiloma Humano, mediante la radiocirugía había un predominio de las NIC II con incremento de las NIC III y el carcinoma in situ, que hicieron un total de 135 lesiones de alto grado de malignidad o de cáncer detectadas por este método, frente a los 17 casos detectados con ponches múltiples.

En la tabla 7 se recogen los resultados de los diagnósticos según clasificación de Bethesda.

Tabla 7. Diagnósticos histopatológicos. Comparación entre los resultados de los ponches múltiples y la radiocirugía. Mujeres menores de 25 años. Hospital "Abel Santamaría" Pinar del Río, 2004-008.

Diagnósticos	Ponches		Radiocirugía	
	No	%	No	%
NIC1	129	56,3	77	28,1
NIC2, NIC3	17	7,4	135	49,3

Cáncer invasor	1	0,4	2	0,7
Negativas	82	35,8	60	21,9
Total con diagnóstico	229	100	274	100

Fuente: Tabla VI. Nota. No se tuvo en cuenta los dos casos detectados por la histerectomía.

Del total de lesiones detectadas se detectó que 178 mujeres tenían signos de infección por el virus del Papiloma Humano ya sea, como único tipo de lesión o asociado a las neoplasias intraepiteliales y al cáncer, es decir, 48,9% del total de las biopsias con diagnóstico. Cincuenta y ocho mujeres del grupo de 15-19 años (39.2 %) y 120 casos (31.6 %) en el grupo de 20-24 años, con una incidencia promedio anual 97 x 100 000 mujeres de esos grupos de edades con infección por el VPH diagnosticadas histológicamente. (Fuente: Base de datos automatizada de la consulta de Patología de Cuello).

En la tabla 8 se muestra el análisis de asociación entre el diagnóstico colposcópico y el histológico, y se encontró:

Tabla 8. Asociación diagnóstica de la colposcopia y la biopsia en mujeres menores de 25 años. Hospital "Abel Santamaría" 2004-2008.

Colposcopia	NIC2, NIC 3 o cáncer		NIC I		Cervicitis o negativa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Positiva	154	28,9	133	25,0	45	8,5	120	22,6
Negativa o no se precisa	56	10,5	19	3,6	125	23,5	412	77,4
Total	210	39,5	152	28,6	170	32,0	532	100

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patología de Cuello. Hospital "Abel Santamaría".

La concordancia diagnóstica según el índice Kappa fue de 0.50; IC Kappa al 95 % (0.42 – 0.58), es decir la concordancia no es casual. El diagnóstico colposcópico positivo se asocia con el histopatológico.

Finalmente es necesario destacar la tasa anual de cáncer en este grupo de mujeres que habitan en la región oeste de la provincia de Pinar del Río. (Tabla 9)

Tabla 9. Tasa promedio anual de incidencia de cáncer escamoso in situ, microinvasor y estadio IB en mujeres menores de 25 años, de la zona oeste de Pinar del Río. 2004-2008.

Cáncer del cuello uterino	15-19 años		20-24 años		Total	
	No.	Tasa anual	No.	Tasa anual	No.	Tasa anual
Carcinoma in situ	1	1,0	10	11,9	11	6,0
Estadio Ia	-	-	1	1,2	1	0,5
Estadio Ib	1	1,0	3	3,6	4	2,257
Total	2	3,3	14	16,7	16	8,7

Nota: Tasas por 100 000 mujeres de esos grupos de edades.

Fuente: Base de datos automatizada. Consulta de Patología de Cuello. Hospital "Abel Santamaría".

Hay que destacar que con diferencia de 5 años en edad, la incidencia anual de cáncer se cuadruplica (4.8 x 100 000 en el grupo de 20-24 años vs 1 x 100 000 en el grupo de 15 a 19 años).

DISCUSIÓN

La frecuencia de mujeres menores de 25 años a la consulta de Patología de Cuello mostró un predominio del grupo de 20 -24 años, sin embargo, este grupo es menos numeroso en la población pinareña⁴⁵, lo que implica que ya estas mujeres están presentando alteraciones cervicales por lo cual son remitidas a la consulta. No se debe olvidar que las lesiones cervicales incrementan con la edad.

En cuanto a la distribución municipal de la residencia de estas mujeres, la referencia a consulta de las mujeres del municipio Pinar del Río es consistente con la población de este municipio.

La remisión a consulta fue sobre todo debida a la presencia de lesiones macroscópicas detectadas en la Atención Primaria de Salud (APS). Esto refuerza una vez más la importancia de la APS en las labores de pesquisaje, detección, promoción y rehabilitación en salud, como se ha comprobado en otras investigaciones⁴⁶. Sin embargo, es aún insuficiente la utilización de la citología orgánica en mujeres jóvenes con riesgo, que pudiera aumentar la casuística.

Es importante señalar que el comportamiento sexual en la población juvenil está comprometiendo la salud no sólo reproductiva, sino también a más largo plazo, la

salud en general, por la incidencia ulteriormente de lesiones premalignas y malignas en el cuello del útero. El temprano comienzo de relaciones sexuales, muchas de las veces sin la protección debida, y cambio frecuente de parejas son factores de riesgo muy importantes en la transmisión del VPH.

En cuanto a la entrada de este grupo de mujeres al Programa de Detección Precoz del Cáncer Cérvicouterino es un tema que ha sido muy discutido. Algunos autores plantean que deben entrar al mismo desde los 18 años o sin importar la edad desde que comiencen la primera relación sexual con penetración, ya que se ha demostrado que la probabilidad con infección por el virus del papiloma humano se incrementa geométricamente con la edad, y las probabilidades de desarrollar una lesión de bajo grado, o de alto grado y de cáncer pueden aumentar.⁴⁷

De los 68 casos diagnosticados por citologías, 27 mujeres menores de 25 años presentaban lesiones de alto grado de malignidad (NIC II – NIC III).

La colposcopia es una herramienta que permite afinar los diagnósticos citológicos previos, detectar otras lesiones que pasaron inadvertidas en la citologías (problemas en la toma de la muestra) y dirigir una biopsia. Con esta técnica se detectaron numerosas lesiones aceto-blancas, que aunque no es sinónimo de malignidad, es un elemento más a tener en cuenta, que incrementaría la sensibilidad de la citología realizada en un tamizaje ordinario.

Si además de la detección del enrojecimiento cervical se realiza la inspección visual del cuello embebido en ácido acético en cualquier consulta, alternativa para aumentar la detección en asentamientos de bajos ingresos donde no existe programa de detección por citología,²⁸ se podría incrementar aún más la detección de lesiones en cualquier edad, máxime en este grupo de mujeres que no entran en Cuba en el Programa de Detección Precoz del Cáncer Cérvicouterino.

En cuanto al tipo de biopsia utilizada es necesario destacar que a partir de noviembre del 2003 se comenzó a utilizar la radiocirugía en esta consulta, y quizás ello sea el motivo del incremento de su uso, por encima de los ponches múltiples, cuando están presentes en su mayoría lesiones inespecíficas. La radiocirugía permite tener de una sola lonja una extensa región del cuello uterino, y sirve de diagnóstico y tratamiento a la vez. Este quizás haya sido el motivo principal de su utilización en estas mujeres, que por lo demás son jóvenes, y remisas a tratamientos prolongados y a un seguimiento en consulta para el cual se requiere de madurez.

La infección por el VPH es realmente conocida mediante las pruebas moleculares de detección de ADN, que no se practican en Pinar del Río, por lo que la visualización en las biopsias de los coilocitos solamente es la punta del iceberg de la real infección por este virus.¹⁴ Con relación al desarrollo de las lesiones por el VPH se conoce que muchas lesiones remiten espontáneamente, y quizá esta pudiera ser la causa de la disminución en el grupo de 20-24 años, pero puede haber otros factores implicados que no fueron estudiados aquí.^{8, 13}

En todo programa de pesquisaje el control de la calidad de los diagnósticos y en fin de todos los pasos del algoritmo es de suma importancia, por ello la corroboración de los diagnósticos colposcópicos con el patrón de oro de la biopsia, que fue estadísticamente significativo, lo que prueba la importancia de la colposcopia en el diagnóstico de las lesiones de cuello, sobre todo en mujeres que no tienen citología realizada, o en las que se detectan lesiones macroscópicas o aceto-blancas.

La incidencia anual de lesiones malignas en este grupo de mujeres es baja en comparación con el resto de la población femenina. Para poder diagnosticar un

cáncer cérvico-uterino en estadios Ia o Ib en este grupo se necesitaría investigar a 33 000 mujeres por lo que el costo beneficio del programa de pesquiasaje en el mismo no se justificaría totalmente.

CONCLUSIONES

La incidencia anual del cáncer cérvicouterino en mujeres de 15 a 24 años fue de 2,7 x 100 000 mujeres en los municipios del occidente y centro de la provincia del Pinar del Río en el período 2004-2008. La afluencia de ellas a consulta de Patología de Cuello fue similar en los años estudiados y la mayoría concurre por remisión de otras consultas ginecológicas de la Atención Primaria de salud por enrojecimiento cervical, aunque ya se comienza a recibir algunas con citologías alteradas. Al examen colposcópico los principales resultados estuvieron relacionados con las lesiones acetoblanas. El diagnóstico histopatológico se verifica tanto por ponches múltiples como por radiocirugía, y la detección de lesiones de bajo grado de malignidad es superior en los ponches, mientras las de alto grado con más frecuentes en la radiocirugía. La lesión morfológica de la infección por el VPH se detecta casi en el 50 % de estas mujeres, es decir, una alta prevalencia. La colposcopia es sumamente importante e induce correspondencia diagnóstica con la histopatología. La baja prevalencia de cáncer invasor en este grupo de mujeres hace que el pesquiasaje masivo del grupo tenga muy bajo costo beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrossi S, Sankaranarayana R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. Salud Publica Mex [Revista en Internet] 2003 [Acceso 23 Septiembre 2010]; 45(3)(Sup): s306-14. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/106/10609704.pdf>
2. Herbet A. The value of cervical screening to young women. Br J Cancer .2004 ;8: 90(5) :1108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2409617/>
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cervicouterino . La Habana: MINSAP; 2008. p. ¿?
4. Herbert J, Coffin J. Reducing patient risk for HPV infection and cervical cancer. J Am Osteopath Assoc.[revista en Internet] 2008;108(2): 65-70. Disponible en: <http://www.jaoa.org/cgi/content/full/108/2/65> [consultado 13 febrero 2008]
- 5.
6. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA.. [Revista en Internet] febrero 28, 2007 [Acceso 30 Marzo 2008]; 297(8):813-9. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/297/8/813>
7. León Cruz Grettell, Faxas María Elena. Cervical cancer: the most relevant immunological and genetic aspects. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2004 Feb [citado 2008 Oct 08] ; 43(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000100008&lng=es
8. del Valle Robles R, Ruiz González S, Valenzuela Romero R,. Pérez, Eupierre L, Gómez González E, Jaramillo Magaña J, et-al. Importancia de la

- selectividad y conformación en la radiocirugía. Merdsur.[revista en Internet] Julio-septiembre 2002; 9(3): 108-16. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2002/ms023b.pdf> [consultado 16 de mayo 2008]
9. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr [revista en internet]. 2003; (31):14-19. Disponible en: <http://jncimono.oxfordjournals.org/content/2003/31/14.full.pdf+html> [consultado 18 junio 2008]
 10. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. Infectious Agents and Cancer [revista en internet]. 2007; 2: 15. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1750-9378-2-15.pdf> [consultado 15 junio 2008]
 11. O'Leary M, Sheaffer J, Finklestein J, Olshan A, Brown J. Female Genital Tract Cancer. [monografía en internet]. National Cancer Institute Chapter 14. 2007. p.164- 174. Disponible en: http://www.seer.cancer.gov/publications/aya/14_femalegenital.pdf
 12. Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006; 24 (S3): S1-S10.
 13. Hernández Quijano T, Illanes Aguiar B, Salas Linares N, del Carmen Alarcón Romero L, Hernández Valencia M. Evaluación del tratamiento con imiquimod en infección persistente por el virus del papiloma humano con el método de reacción en cadena de la polimerasa. Ginecol Obstet Mex [revista en Internet] 2006; 74: 317-26. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2006/gom066f.pdf> [consultado 21 mayo 2008]
 14. Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. Infect Dis Clin North Am .2005; 19(2): 439-58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963882>
 15. Meisels A, Fortín R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. Acta Cytol .1976; 20: 505-9. Disponible en: <http://garfield.library.upenn.edu/classics1991/A1991FT75800001.pdf>
 16. Figueiredo Priscila Garcia, Gontijo Renata Clementino, Derchain Sophie Françoise Mauricette, Nakano Fabiana Yumi, Teixeira Julio César, Martinez Edson Zangiacomi. Carcinoma Microinvasor no Cone Pós Biópsia Dirigida Compatível com NIC 3. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [serial on the Internet]. 2002 Jan [cited 2008 Oct 12] ; 24(1): 37-43. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000100006&lng=en.
 17. Patro BK, Nongkynrih B. Review of screening and preventive strategies for cervical cancer in India. Indian J Public Health. 2007 Oct-Dec; 51(4):216-21.
 18. Papanicolaou G, Traut H: Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. American Journal of the Medical Sciences. December 1943; 206(6): 811. Disponible

en:http://journals.lww.com/amjmedsci/Citation/1943/12000/Diagnosis_of_Uterine_Cancer_By_the_Vaginal_Smear.20.aspx

19. Hopman AH, Kamps MA, Smedts F, Speel EJ, Herrington CS, Ramaekers FC. HPV in situ hybridization: impact of different protocols on the detection of integrated HPV. *Int J Cancer [revista en internet]* 2005; 115 (3): 419-28. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.20862/abstract;jsessionid=3055B64C88F9174FD82AAF299535BDAA.d01t02> [citado febrero 2008]
20. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Dürst M, Schneider A, von Knebel Doeberitz M. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res[revista en internet]*. 2008 Jan 1; 68(1) [citado enero 2008]:307-13. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/1/307.full>
21. Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, Khodamoradi M, Rahimi-Moghaddam P. Can we substitute brush cytology for biopsy in the evaluation of cervical lesions under the guidance of colposcopy? *Int J Gynecol Cancer [revista en internet]*. 2005; 15(3)[citado febrero 2008]: 489-492. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-1438.2005.15313.x/full>
22. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105(3): 386-393. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5810787>
23. Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological diagnoses. *J Am Med Ass* 1985; 262: 931-934
24. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Summary. Report on HPV and cervical cancer statistics in Cuba. 2007. [30-05-2008]. Available at <http://www.who.int/hpvcentre.html>
25. Camacho Carr K, Sellors, JW. Cervical Cancer Screening in Low Resource settings: using visual inspection with acetic acid. *J Midwifery Womens Health*. 2004; 49(4): 329-337.
26. Jeronimo J, Morales O, Horna J, Pariona J, Manrique J, Rubiños J, Takahashi R. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening outside of low-resource settings. *Rev Panam Salud Pública* 2005; 17 (1): 1 – 5. Disponible en: http://www.rho.org/files/PAHO_17_1_2005.pdf
27. Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R, Kane S, Kelkar R, Muwonge R, Mahe C, Ajit D, Sankaranarayanan R. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bulletin of the World Health Organ*. 2005 Mar; 83(3): 161-240. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/3/186.pdf>
28. Shiffmann M, Castle PE. 2005. The Promise of Global Cervical Cancer Prevention. *N Engl J Med [revista en internet]* 2005; 353:2101-2104. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058171> [citado marzo 2008]
29. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, et al.: A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for

- cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* [revista en internet]. 2005 116 (4): 617-23. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21050/full> [citado marzo 2008]
30. Basu P, Ghoshal M, Chattopadhyay K, Mittal S, Das P, Choudhury D, Chattopadhyay U. Cervical screening by visual inspection with acetic acid (VIA) is well accepted by women--results from a community-based study in rural India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006 Oct-Dec;7(4):604-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17250436>
 31. Bahnassy AA, Zekri AR, Madbouly MS, El-Naggar M, El-Khelany ZF, El-Merzebany MM. The correlation between FHIT, P53 and MMR genes in human papillomavirus-associated cervical carcinoma. *J Egypt Nat Canc Inst*. 2006 Sep;18(3):191-202. Disponible en:
http://www.nci.cu.edu.eg/Journal/Sept2006/Can_3.pdf
 32. Byrd TL, Peterson SK, Chavez R, Heckert A. Cervical cancer screening beliefs among young Hispanic women. *Prev Med* 2004; 38(2):192-7.
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WPG-4B0P8GK-4&_user=10&_coverDate=02%2F29%2F2004&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1495287734&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=c96bc0ad0761b685e97bdc7e5e5f63ca&searchtype=a
 33. Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future?. *Ann Oncol*. 2004; 15(2):197-200. Disponible en:
<http://annonc.oxfordjournals.org/content/15/2/197.full>
 34. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl.3): 114-21.
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD4-4K7X87M-6&_user=10&_coverDate=08%2F21%2F2006&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1495390700&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=2b68a641a0a81aaf548b45157ee89568&searchtype=a
 35. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247-55. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(06\)68439-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)68439-0/fulltext).
 36. American Cancer Society guideline on HPV vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors (*CA Cancer J Clin* 2007; 57 (1): 7. Disponible en: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/57/1/7>
 37. Hougardy BM, van der Zee AG, van den Heuvel FA, Timmer T, de Vries EG, de Jong S. Sensitivity to Fas-mediated apoptosis in high-risk HPV-positive human cervical cancer cells: relationship with Fas, caspase-8, and Bid. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):353-64

38. Franco EL. Epidemiology of human papilloma. Program and abstracts of the 94th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; July 11-14, 2003; Washington, DC.
39. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001;164:1017-1025.
40. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC*; 2004.
41. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal* 2004, 3:19.
42. Martin-Hirsch PL; Paraskevaidis E; Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. in: <http://www.medscape.com/> 07-01-04. Acceso 2004
43. Hulscher MEJL, Wensing M, van der Weijden T, Grol R. Interventions to implement prevention in primary care (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2005*.
44. ACOG Practice Bulletin. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2005;106:645-64.
45. Markman M. Update on Endometrial and Cervical Cancer. *Amer Soc Clin Oncolog 2004 Annual Meeting. Management of Gynecologic malignancies*. 2004
46. MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas. Estimados de población para Cuba. 2007.
47. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004 Jul 17-23;364(9430):249-56.
48. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, Aug 2003. Cervical Cytology screening (replaces committee opinion. 152, March 1995. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 417-427 ACOG News Release 2003 Jul 31

Recibido: 14 de Septiembre de 2010.

Aprobado: 15 de Octubre de 2010.