

FUNDACIÓN OSWALDO CRUZ
ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA Y MEDIO AMBIENTE
EPIDEMIOLOGIA AMBIENTAL

Dissertação de Maestria

**DISTRIBUCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DE
CANCER DE CUELLO DE UTERO DETECTADAS EN UNA COHORTE DE
MUJERES EN EL ESTADO ARAGUA, VENEZUELA, 2003.**

Maestría en Salud Pública y Medio Ambiente
Sub área: Epidemiología Ambiental

Rio de Janeiro
2008

Benny Leonardo Suárez Hurtado

**DISTRIBUCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DE
CANCER DE CUELLO DE UTERO DETECTADAS EN UNA COHORTE DE
MUJERES EN EL ESTADO ARAGUA, VENEZUELA, 2003.**

Disertación presentada
al Departamento de
Epidemiología y Métodos
Cuantitativos en Salud, de la
Escuela Nacional de Salud
Pública, Fundación Oswaldo
Cruz, como requisito parcial a
obtención de grado de Mestre
en Ciencias en la área de Salud
Pública y Medio Ambiente,
Epidemiología Ambiental.

Orientadora: Rosalina Jorge Koifman

Rio de Janeiro
2008

Dedico mi tesis, primeramente a Dios y a mis familiares:

A Mis padres Lucas Eduardo Suárez García y Gladis Lucero Hurtado, dos personas maravillosas las cuales yo estaré eternamente agradecido por su apoyo y por ser ejemplos de fuerza, determinación, coraje, humildad, paciencia, acreditando en mi capacidad y por depositar su confianza en mi...

A mi esposa Bellanira; mis hijos: Christian, Camila; mis Hermanos: Lucas, Gabriela, Alejandra; mi cuñada: Leo y a mis sobrinos que mismo distante, me apoyaron y rezaron por mí para que yo alcanzase una etapa más como persona y profesional.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto de mucha persistencia, dedicación y esfuerzo, no solo de mí, sino por muchas personas, con quien comparto en el camino de la vida, en este pequeño tiempo, que dios nos ha dado y que me permitió compartir, durante un tiempo, aquí en la Tierra, razón por la cual agradezco:

A mis Orientadora Rosalina Koifman y a su esposo y coordinador del Programa Sergio Koifman, por su apoyo incondicional desde mi llegada a este bello y hermoso país Brasil. Y por sus ejemplos de competencia y dedicación en la investigación y enseñanza en el área de Epidemiología, fundamentales para mi formación como profesional.

A Dra. Anke Bergmann agradezco el tiempo dedicado para leer la disertación y por sus consejos.

A mis Profesores Gina Torres e Ines Mattos por sus consejos, enseñanzas y dedicación de una forma tan brillante por los conceptos fundamentales en epidemiología.

A mis Gran Familia de Venezuela, por tratar de entender mi ausencia y haber apoyado cada paso de mi vida, como decimos en nuestra familia “Si, uno de nosotros esta bien!, todos lo estaremos y de esa forma nos apoyaremos, unos de los otros, para seguir adelante en esta bella vida”.

A mis Amigos y amigas de la post Graduación en Salud Pública da ENSP: Miguel Marcel, Anderson, Alex, Cassia Rangel, Cristiane de Oliveira Novaes, Rita de Cassia Albuquerque, Lavinia Lavortini, Claudia Veja, Cassia Maria, Livia Maria, Leticia, Vivianni, Camila y Ana Paula. A todos, gracias por su bella y hermosa amistad, consejos y cuidados que me brindaron durante mi estadía en Río de Janeiro. Agradezco a todos por haber recibido a mi familia con mucho cariño y amor. También por haber compartido el objetivo de crecer en la post Graduación y por su compañerismo incondicional a lo largo del curso. Muchas gracias por ser mis amigos y mi familia en Brasil.

A mis suegros Hilda y Fernando por apoyarme y cuidar de mis hijos Camila y Christian durante me ausencia por los estudios.

A los funcionarios de la Escuela Nacional de Salud Pública por haberme recibido de forma acogedora y estar siempre dispuestos ayudar en lo que fuese necesario.

A la Dra. Nora López por su enseñanza, aprendizajes y observaciones en la realización de esta tesis.

A mis amigas y amigos funcionarios del Instituto de Altos Estudios en Salud Pública “Dr. Arnoldo Gabaldon”: Yenitza, Agreda, Solange, Xiomara, Yadira, Wuilman y José Romero por su apoyo incondicional desde Venezuela.

Al del Instituto de Altos Estudios en Salud Pública “Dr. Arnoldo Gabaldon” y a FUNDAYACUCHO, por todo su apoyo y financiamiento, para poder realizar la Maestría en Salud Pública y Medio Ambiente, ENSP, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMEN

DISTRIBUCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO DETECTADAS EN UNA COHORTE DE MUJERES EN EL ESTADO ARAGUA, VENEZUELA, 2003.

Un porcentaje de cánceres de cuello de útero provienen de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo (LIEBG) y alto grado (LIEAG) causando una alta mortalidad en las mujeres a nivel mundial. Estudios epidemiológicos han demostrado que en el periodo de 24 meses 60% de las LIEBG regresaran espontáneamente, 30% de las persisten, 10% progresan a CIN III y de éstos un 1% se transforman en cánceres invasivos, siendo importante el acceso a los servicios de detección de las lesiones en tiempo hábil. En Venezuela y en el Estado Aragua, existen pocos estudios, en donde se investigue distribución y evolución de las lesiones intraepiteliales de cuello de útero, siendo así en esta disertación, busco estudiar la distribución y evolución de las LIEBG y LIEAG de cuello de útero detectadas en una cohorte de mujeres en el Estado Aragua, Venezuela, atendidas por Programa de Prevención y Control de Cáncer de Cuello Uterino. De los 18 municipios, la cobertura del programa vario de 37,8% a 122,4% y de las 65.936 citologías realizadas, 95,5 % fueron satisfactorias para evaluación, y de estas 97,9% eran negativas. De las que tenían anomalías epiteliales, 68,3% eran LIEBG, 30,5% LIEAG y 1,1% cáncer invasivo. Las mujeres con LIEBG o LIEAG que presentaron seguimiento por periodo de tres años, independiente del número de exámenes practicados, 50,6% de aquellas que inicialmente eran LIEBG regresaron a la normalidad, 19,9% persistieron, 28,1% evolucionaron para LIEAG y 0,6% para cáncer invasor. Para LIEAG 68,0% regresan a la normalidad, 8,9% involucionan para LIEBG, 20,6% persistieron y 1,7% evolucionan para cáncer. Más de la mitad de las mujeres con LIEBG y LIEAG regresan a la normalidad, mas todavía existe un grupo que persistió o evoluciona para lesión mas severa, se precisa mejorar la cobertura y seguimiento en algunos municipios.

Palabras claves: Lesiones Intraepiteliales, Cáncer de cuello de Útero, Estudio descriptivo, Venezuela.

ABSTRACT

The access to health care and screening are the most important for detection of lesions. There are few studies in Venezuela more specific in Aragua State, about the prevalence and evolution of the SIL. This study analyzes the prevalence and evolution of LSIL and HSIL, detected in a cohort of women residents in Aragua State (Venezuela), screened by Cervical Cancer Control Program. The coverage varied between 37,8% and 122,4%. The number of women tested was 65.936, and 95,5 % were adequate, with 97,9% negatives. The abnormal tests were distributed in 68,3% LSIL, 30,5% HSIL and 1,1% invasive squamous cancer. In follow up the women with LSIL or HSIL by three years, 50,6% of the LSIL regressed, 19,9% persisted, 28,1% development for HSIL and 0,6% for invasive squamous cancer. In HSIL 68,0% return to normal, 8,9% regressed to LSIL, 20,6% to persist and 1,7% development for cancer. The majority of women with SIL return to normal state, nevertheless there were a group with persistent SIL or to development more severe lesions. Thus is important to extend the coverage of Cervical Cancer Control Program and to improvement better follow-up these women residents in same cities of Aragua State.

Key-words: SIL; Cervical cancer; Descriptives studies; Venezuela.

SUMARIO

ÍNDICE

Cap	CONTENIDO	p.p
	Lista de abreviatura	
	Lista de tablas y figuras	
1	Introducción	11
2	Fundamentación Teórica	12
	2.1. Histórico de la clasificación de las lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero	13
	2.2. Historia natural del Cáncer de Cuello Uterino y Evolución de las lesiones	15
	2.3. Factores asociados para la evolución de Lesión Intra Epiteliales y al Cáncer de Cuello de Útero	18
	2.3.1. Virus Papiloma Humano (VPH)	18
	2.3.2. Contraceptivos Orales	21
	2.3.3. Tabaquismo	22
	2.3.4. Estado Nutricional	23
	2.3.5. Edad	24
	2.3.6. Infección	24
	2.3.7. Inmunosupresión	25
	2.3.8. Multiparidad	25
	2.4. Mortalidad de cáncer de cuello uterino en Venezuela (1995-2004)	25
	2.5. Métodos de Diagnóstico y Tratamiento	27
	2.6. Programas de Control de Cáncer de Cuello	28
	2.6.1. Programa de Control de Cáncer de Cuello del Estado Aragua	29
3	Justificativa	32
4	Objetivos	33
	4.1. Objetivo General	33
	4.2. Objetivos Específicos	33
5	Artículo	34
	Resumen	35
	Abstract	36
	1 - Introducción	37
	2 - Metodología	38
	3 - Resultados	39
	4 - Discusión	48
	5 - Conclusión	54
	6 - Referencias Bibliográficas (Artículo)	56
6	Referencias Bibliográficas (de la disertación)	60
7	Anexos	69

LISTA DE ABREVIATURAS

AGC	Atipia de células glandulares
AGUS	Atipia de células glandulares de significado intermedio o incierto - <i>Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance</i>
ASCUS	Atipias de células escamosas de significado intermedio o incierto - <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
CIS	Carcinoma in situ
IARC	International Agency for Research on Cancer
LIE	Lesión intraepitelial escamosas
LIEAG HSIL	Lesión intraepitelial escamosas de alto grado - <i>High-grade intraepithelial lesion</i>
LIEBG - LSIL	Lesión intraepitelial escamosas de bajo grado - <i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MSDS	Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Venezuela
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OMS	Organización Mundial de la salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PATH	Program For Appropriate Technology In Health
PPCCCU	Programa de prevención y control de cáncer uterino
SISMAI	Sistema de Información de Salud para el Modelo de Atención Integral
VPH o HPV	Virus Papiloma Humano - <i>Human papillomavirus</i> (Papilomavirus humano)

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

ARTICULO

Tablas

Tabla I Distribución de la cohorte de mujeres por municipios en el Estado Aragua, 43
Venezuela, 2003

Tabla II Distribución de los tipos de alteraciones del cuello de útero por municipios para 45
el Estado Aragua, Venezuela, 2003.

Tabla III Distribución de las variables sociodemográficas, reproductivas y alteraciones de 46
cuello de útero de la cohorte de mujeres del Estado de Aragua, Venezuela, 2003.

Tabla IV Distribución y seguimiento de mujeres por número de exámenes practicados con 47
alteraciones de citologías y biopsia (LIEBG – LIEAG) de cuello del estado
Aragua , Venezuela, 2003-2006

Figura

Figura I Cobertura Triannual del Programa de Prevención y Control de Cáncer Cérvico 44
Uterino por municipios del Estado Aragua, Venezuela . 2003

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S939d Suárez Hurtado, Benny Leonardo

Distribución y evolución de las lesiones intraepiteliales de cancer de cuello de utero detectadas en una cohorte de mujeres en el Estado Aragua, Venezuela, 2003. / Benny Leonardo Suárez Hurtado. Rio de Janeiro: s.n., 2008.

72 p., il., tab., mapas

Orientador: Koifman, Rosalina Jorge

Dissertação de Mestrado apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

1. Colo do Útero-lesões. 2. Neoplasias do Colo do Útero - diagnóstico. 3. Neoplasias do Colo do Útero - terapia. 4. Programas Nacionais de Saúde. 5. Epidemiologia Descritiva. 6. Venezuela. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.994

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino sigue como una importante causa de mortalidad por neoplasia en las mujeres a nivel mundial (Parkin *et al*, 2006), especialmente en los países en desarrollo, aunque es un cáncer con mayor potencial de prevención primaria (Parkin & Bray, 2006; Ferlay *et al*, 1998). Esta enfermedad es prevenible y curable, a bajo costo y con un bajo riesgo, cuando se cuenta con programa eficiente con métodos para tamizaje en mujeres asintomáticas, con un diagnóstico válido, tratamiento adecuado y seguimiento apropiados a nivel poblacional. Program for Appropriate Technology in Health (PATH, 2000).

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2004) globalmente se estima que cada año se diagnostican 466.000 nuevos casos de cáncer cervicouterino y cada año 231.000 mujeres mueren de Cáncer cervicouterino, el 80% de ellas proceden de países en desarrollo. Estudio realizado por OPS (2004) mostró una tasa ajustada de incidencia y de mortalidad por 100.000 mujeres en los Estados Unidos respectivamente de 7,8 y 3,3; para Canadá de 8,2 y 2,8; para Venezuela de 38,3 y 15,2; para Brasil de 31,3 y 11,6 y para Haití de 93,9 y 53,5 .

También en Venezuela el cáncer representa un problema de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un análisis preliminar de la situación de salud de Venezuela para el año 2000, refiere que las neoplasias malignas en general ocuparon el segundo lugar entre las principales causas de muerte (14,3%); con una tasa de 13,1/100.000 mujeres y el mayor riesgo en las edades de 25 a 64 años (202,6/100.000 mujeres) y sigue en orden de importancia el cáncer de mama con una tasa de 8,8 por 100.000 mujeres, principalmente a partir de los 30 años alcanzando la mayor proporción de los 45 a 59 años. De acuerdo el anuario de mortalidad del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) para los años 2005 y 2006 el cáncer cérvico uterino representaba la primera causa de muerte entre las mujeres de 25 a 44 años de edad cuando son consideradas todas las causas de muerte.

Desde 1997 el Ministerio de Salud en Venezuela en cooperación técnica con OPS-OMS han impulsado un proyecto de salud en 4 regiones del país: Anzoátegui, Aragua, Trujillo y Táchira. En este proyecto se inscribe el programa de control de cáncer de cuello del estado Aragua que es un centro de referencia a nivel Nacional y es reconocido por OPS-OMS, y ha implantado y desarrollado un sistema de información automatizado en el ámbito hospitalario y por municipio. Este sistema permite obtener información para establecer un seguimiento de la mujer a través del tiempo, realizar el control de calidad de laboratorio y vigilancia epidemiológica para evaluar los indicadores de gestión del programa. La disponibilidad de las informaciones en este sistema permitió el desarrollo del estudio basado en el seguimiento retrospectivo de una cohorte de mujeres, caracterizando el padrón de distribución de las lesiones intraepiteliales de cuello de útero en el Estado Aragua y de esta forma poder contribuir para el control de esta enfermedad, ya que esta neoplasia es altamente vulnerable en etapas preinvasivas.

2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

En el útero en su parte distal en el segmento visualizable del cuello uterino se encuentra conformada por el exocérvix (epitelio escamoso estratificado) compuesto por cuatro zonas superficial, intermedio, parabasal y basal y membrana basal que separa el estroma del estrato (Ruiz., H, 1997; CIIC, 2003) y el endocérvix (epitelio cilíndrico ó glandular) contiguo al orificio cervical externo, en su proximidades, localizada entre los epitelios glandulares y estratificado encuentra-se la unión escamo-cilíndrica denominada zona de transformación (Ruiz., H, 1997). En esta zona es donde se producen el mayor porcentaje de modificación celular debido a factores (virales, hormonales, traumáticos y químicos) ocasionando atipias del epitelio (Shiffman *et al*, 2007).

Según la PATH (2000) el cáncer cervicouterino obedece a un cambio en las células que cubren las paredes del cuello (la parte inferior del útero). Estas células son inicialmente normales y gradualmente se convierten en precancerosas por diversos factores, manifestándose como lesiones en la pared del útero. Eventualmente puede cambiar a células cancerígenas, sin embargo, en más del 50% de las mujeres con lesiones precancerosas, las células son benignas. Con frecuencia, en sus etapas iniciales el cáncer

cervicouterino no muestra síntomas por lo que a menudo no se detecta hasta que se hace severo.

2.1. Histórico de la clasificación de las lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero

Las lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero han sufrido varias clasificaciones desde que el momento que se reconocieron zonas de cambios epiteliales atípicos no invasores en muestras de tejidos adyacentes a cánceres invasores (William, 1988). Posteriormente para el año de 1932 se introduce el termino de carcinoma in situ (CIS) con la finalidad de indicar las lesiones de las células carcinomatosas indiferenciadas que abarcaban todo el espesor del epitelio. (Broders, 1932). Anexo 1.

Se puede decir que la primera clasificación de lesiones precursoras fue definida por Papanicolaou en el año de 1942 en cinco clases: Clase I: ausencia de células atípicas; Clase II: citología atípica y sin evidencia de malignidad; Clase III: citología sugestiva, más no conclusiva para malignidad; clase IV: citología fuertemente sugestiva de malignidad; Clase V: citología conclusiva para malignidad. Cabe destacar, que esta es una nomenclatura histológica. En el año de 1949 Papanicolaou introduce el termino de displasia en patología cervical y Reagan consagra el termino para los años cincuenta aproximadamente (Lacruz, 2003). Se comienza a utilizar el término displasia categorizada en tres grupos: leve, moderada y pronunciada para distinguir la atipia epitelial cervical intermedias entre el epitelio normal y el carcinoma in situ (Reagan *et al.*, 1953).

En 1953 la OMS clasificaba las displasias en leve, moderada, severa o grave, carcinoma in situ (CIS) y carcinoma escamoso invasor. Esta clasificación presento dos problemas fundamentales; por un lado, el gran desacuerdo respecto a cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o CIS, y por otro, el que muchos clínicos asumían que el CIS y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes, con distinto potencial maligno, no requiriendo tratamiento las lesiones displásicas. Para solventar estos problemas Richart (Nueva York), en 1967, propuso el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC-CIN) con tres grados progresivos (1,2,3). En los años de 1968

Richart introduce el concepto de neoplasia intraepitelial cervical (NIC I corresponde a displasia leve; NIC II a displasia moderada y NIC III a displasia acentuada y al carcinoma *in situ*). La clasificación propuesta por Richart perdura por varias décadas, sin embargo, por presentar dificultad en la comunicación entre clínicos, patólogos, investigadores y con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y en el diagnóstico citológico, además existía baja seguridad diagnóstica, tanto en material cito como histológico, en la parte menos severa del espectro. Se sugirió, por lo tanto, que este sistema de gradación debía ser modificado y sustituido por un sistema binario que segregara los procesos con atípia celular muy discreta de aquellos con atípia franca.

En el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos Bethesda (Maryland) realizaron una reunión con representantes de Organismos Internacionales, e investigadores de todo el mundo, tuvo como objetivo homogenizar las nomenclaturas de las citologías cérvico vaginales y cervicales, habiendo desarrollado la clasificación conocida como Sistema de clasificación Bethesda en 1988. Este sistema clasifica la lesión intraepiteliales escamosas en dos categorías alto (LIP) y bajo grado (SIL), el termino “alto grado” incluye el NIC II y NIC III de la clasificación de Richart, y el termino “bajo grado” el NIC I y las alteraciones celulares producidas por papilomavirus (VPH). La distinción entre lesión de bajo grado y de alto grado es fundamental para el estudio epidemiológico de la carcinogenesis. La lesión de bajo grado es más frecuente y tiende a representar infección por VPH, siendo vista como exposición a factor de riesgo. La lesión de alto grado es proporcionalmente menos frecuente y representa lesiones pre-malignas o carcinoma *in situ* en los casos más severos. La distinción entre estos dos grupos no es perfecta y no existe un punto de corte claro entre ellos. En esta clasificación también se incluyó los términos, células escamosas atípicas de significado intermedio o incierto (ASCUS) y células glandulares atípicas de significado intermedio o incierto (AGUS), para aquellas citopatologías que presentan alteraciones celulares que no pueden ser clasificadas como neoplasia intraepitelial cervical (Kurman & Solomon, 1994). Estos diagnósticos ASCUS y AGUS. Según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos consideran que el diagnóstico de ASCUS es aceptables hasta un 5 % del total de diagnóstico citológicos que se realiza en un laboratorio, un porcentaje mayor indicaría inadecuada clasificación.

Posteriormente se realizan algunas actualizaciones para 1991 y en el 2001 al sistema Bethesda, en donde se estableció el término de células glandulares atípicas (AGC) para referir a la de células glandulares atípicas de significado intermedio AGUS y de esta forma evitar confusión con el ASCUS (Lacruz, 2003).

2.2. Historia natural del Cáncer de Cuello Uterino y Evolución de las lesiones

El cuello uterino esta expuesto a agentes infecciosos y/o factores que alteran su estructura, ocasionando una serie de manifestaciones que en la mayoría de las veces ocurre en la zona de transformación del cuello de útero. Es en esta área donde se presenta un constante proceso regenerativo y alta tasa de mitosis que van de la atipia celular a varios tipos de displasia o neoplasia intraepitelial cervical conocidos por sus siglas en inglés como (NIC o CIN I, II y III o carcinoma in situ) antes de progresar a carcinoma invasor, de acuerdo a la extensión del epitelio cervical comprometido (Serman 2002; Richart 1968 & 1990). - Anexo 2

El tiempo de regresión, latencia y progresión, de las lesiones intraepiteliales en el cuello uterino es muy variable y depende de múltiples factores. Según Serman (2002) la tasa progresión de la NIC a cáncer de cuello uterino se encuentra entre el 6% y el 34%. Según Nasiell y colaboradores. (1986), Ostör (1993), Hellberg y colaboradores (1994) y Schiffman (2007), la amplitud de este rango varia de acuerdo a las condiciones en diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria. Según Ruiz(1997) el tiempo de progresión de NIC I a NIC III variable según diferentes estudios, pudiendo ser de 2 a 7 años y el periodo que transcurre entre las lesiones clasificadas como NIC III hasta un carcinoma microinvasivo esta comprendido de 5 a 10 años en general.

Varios estudios han abordado la evolución natural de los NIC, buscando caracterizar el proceso de regresión, la persistencia y la progresión de las lesiones intraepiteliales (McIndoe *et al.*, 1984; Ostor *et al.*, 1993; Mitchell *et al.*, 1994; Melinkow *et al.*, 1998; Holowaty *et al.*, 1999; Leeson, 2005; Insinga, 2007).

En análisis realizado por Ostor *et al.*, (1993) con base a los resultados combinados de publicaciones que habían estudiado la historia natural de los NIC entre 1950 a 1990, concluyo que la probabilidad de un epitelio atípico de evolucionar para neoplasia invasora es directamente proporcional a la severidad de la atipia. Las lesiones clasificadas como **NIC I tendrían una probabilidad de** 57% de regresión, 32% de persistencia, 11% de progresión a NIC III 11% y 1% de progresión a carcinoma invasor. Las **NIC II** presentarían una probabilidad de 43% de regresión, 35% de persistencia, 22% de progresión a NIC III y 1,5% de progresión a carcinoma y para las **NIC III**, 32% de regresión; 56% de persistencia; 12% de progresión a carcinoma invasor.

Mitchell *et al* (1994), refieren una probabilidad acumulada para todos los grados de NIC estudiados tanto por citología como por histología de 45% para la regresión, 31% para la persistencia y 23% de progresión. Los porcentuales de progresión a cáncer invasor en estudios de seguimiento por biopsia de pacientes con carcinoma in situ se situaban entre 29% y 36% (McIndoe *et al.* 1994).

Melinkow *et al.*, (1998) realizan una metanálisis con 27.000 mujeres analizando la progresión a (LIEAG) y a cáncer invasor en un seguimiento de 24 meses, según la alteración citológica de referencia y encontraron para **ASCUS**: 68% de regresión a la normalidad a los 24 meses; 7,1% de persistencia a LIEAG a los 24 meses y 0,3% progresión cáncer invasor. Cuando la lesiones de referencia eran **LIEBG** se observó que 47,4% presentaron regresión a la normalidad a los 24 meses; 20,8% persistencia con LIEAG y 0,2%; progresión a cáncer invasor. En las **LIEAG**: la regresión a la normalidad a los 24 meses fue de 35%; persistencia de 23,4%; progresión a cáncer invasor de 1,4%.

En un estudio realizado en Río de Janeiro, Brasil por Ferreira (2003), sobre NIC, encontró que existía una persistencia de las alteraciones epiteliales cervicales, siendo 58,5% LIEAG y 40% LIEBG.

Sánchez *et al* (2004), en Barcelona, evaluaron en 79.854 citologías el índice de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, encontrando que de todas las citologías,

solo el 1,2% tenían anomalías epiteliales, siendo que 0,47% tenían un diagnóstico de LIEBG, 12.1% tenían cambios citológicos de LIEBG persistentes en citologías consecutivas con media de persistencia de 10,2 meses, el 12.8% progresaban a LIEAG en un período de 14,2 meses y el 69% regresaban a la normalidad con media de regresión de 13 meses. Estos resultados son similares a los de otros estudios, en los que el índice de regresión oscila entre 30 y 70% en mujeres con displasia leve y para las cuales no se realizan tratamiento (Nobbenhuis, *et al.*, 2001; Matsuura, *et al.*, 1998; Syrjanen, *et al.*, 1987).

Diferentes estudios (Nasiell *et al.*, 1986; Ostör, 1993, Baldauf, *et al.*, 1998) mostraron que los NIC I regresa en cerca del 70% de los casos, mostrando en cambio la NIC III con una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32% (Ostör., 1993). La NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5 (Holowaty, *et al.*, 1999). Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIC I como NIC de bajo grado y a las NIC II y III como de alto grado. Insinga *et al.*, (2007) evaluaron 2391 mujeres con edades entre 16-23 años, analizaron la evolución de la infección en presencia de HPV 6, 11, 16 y 18 encontrando 56,7% de las mujeres con NIC I y aproximadamente 30% con NIC II y III. De esas después de 36 meses la tasa de incidencia de NIC fue mayor para HPV 16 (16.5%), en comparación con las tasas en mujeres con HPV-18 (8.2%). Fue encontradas 26,0% de NIC I, 50,0% de NIC II, y 70,6% de NIC III para biopsias positivas para HPV-6-11-16-18, en síntesis mujeres con un tipo de HPV pueden ser infectadas por otros tipos de virus, siendo importante analizar la historia natural de las infecciones por HPV.

Sánchez *et al.*, 2004 en la investigación sobre la evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino observaron que de las citologías anómalas, 14% eran ASCUS/AGUS, 59% eran LIEBG, 22% eran LIEAG, y 5% Carcinomas infiltrantes (carcinoma escamoso o adenocarcinoma endocervical o endometrial). El 12,1% de las mujeres con LIEBG tenían cambios citológicos persistentes en citologías consecutivas con un tiempo de persistencia de 10,2 meses (rango 1-62), hasta la

negativización citológica, 12,6% progresaron a LIEAG con un período medio de 14,2 meses (rango 3-7) y una paciente progresa a carcinoma infiltrante en 19 meses. La regresión se produjo en 69% de las mujeres transcurriendo en media 13 meses.

El NIC II y III se consideran equivalentes, desde el punto de vista de su historia natural y virológica, y más del 60% progresan a carcinoma invasor. Ese proceso, en general, es muy lento. Estudios demostraron que, en pacientes con carcinoma *in situ* no tratados, de 30 a 70% van a desarrollar cáncer invasivo en un período de 10 a 12 años y cerca de 10% de los casos, en cuanto, la evolución puede restringir a un año. El pronóstico depende mucho de la extensión de la enfermedad al momento que se realiza el diagnóstico. Con base en datos recolectados en 96 centros oncológicos brasileros, realizado entre 1995 y 2002 el 45,5% de las pacientes con cáncer de cuello uterino se encontraban en los estadios III o IV al momento del diagnóstico inicial (Thuler & Azevedo, 2005).

2.3. Factores asociados para la evolución de Lesión Intra Epiteliales y al Cáncer de Cuello de Útero

Según varias investigaciones realizadas (Calux *et al.*, 2001, IARC,1992; PATH 2000; Bosch *et al.*, 1995; Schiffman *et al.*, 1996; Walboomers *et al.*, 1999; Franco *et al.*, 1999; Ferenczy y Franco, 2002) sobre los factores asociados a las lesiones intraepiteliales precursoras al cáncer de cuello útero están: Virus Papiloma Humano (VPH); uso de contraceptivos orales; tabaquismo, edad; sexuales (1ª relación sexual a temprana edad, numero de parceiros sexuales); inmunodeficiencia humana (VIH); nutricionales, infección a repetición por *Chlamydia trachomatis*; historia familiar de cáncer cuello de útero.

2.3.1. Virus Papiloma Humano (VPH)

Algunos trabajos han demostrado (Herrero, *et al.*, 1997; Ho GYF, *et al.*, 1998; Scuceces & Paneccasio., 2001; Woodman, *et al.*, 2001; Serman, 2002) que el principal factor para que se desarrolle cáncer de cuello de útero es la infección por Virus Papiloma Humano (VPH). El VPH forma parte de la familia *papoviridae*, subfamilia *papilomavirinae*, especie *papilomavirus* (Murphy & Kingsbury, 1990). Es una infección de transmisión sexual (ITS) que en muchos casos es asintomática. Dada esta característica

puede transcurrir mucho tiempo antes de que se detecte la infección, sin embargo, en diversos autores han mostrado que la infección por VPH es necesaria, más no suficiente para que se dé la evolución del cáncer, pues se requieren otros cofactores que incluyen la exposición al cigarro, los contraceptivos orales, la infección por Clamydia y el tipo de antígeno humano linfocitario (HLA), entre otros, para que un porcentaje de infecciones persistentes por VPH logre en algún momento progresar y dar lugar al cáncer. (Brisson J. *et al.*, 1994).

En otras investigaciones realizadas por Stanbridge *et al.* (1992); Robertson *et al.* (1994) sobre estudios de seguimiento de mujeres portadoras de VPH, con citologías iniciales normales mostraron que la primera alteración observada era la lesión intraepitelial de alto grado, indicando que parte de los NIC III pueden no evolucionar a partir del NIC I. La historia natural del cáncer de útero muestra que la infección por este virus es muy prevalente en mujeres jóvenes y que dependiendo del grado de lesión intraepitelial, existirá un porcentaje de regresión a la normalidad. Moscicki *et al.* (2001), realizaron un estudio longitudinal sobre caso de infección por VPH, indicaron que 90% de las mujeres jóvenes, la infección desaparecería dentro de un período de 36 meses luego de haberla contraído. Sin embargo, en algunas mujeres, las lesiones no se curan solas, sino que siguen persistiendo la infección por VPH de alto riesgo, esta relacionada con el desarrollo y progresión de las LIE hasta convertirse en cáncer (Berkhof *et al.*, 2005; Moscicki *et al.*, 2001).

Estudio conducido por Nobbenhuis *et al.* (1999), por 33 meses, cuando monitorearon 353 mujeres con diagnóstico de VPH de alto riesgo, encontraron que 9,34% progresaron a NIC III, y concluyeron que la infección persistente con papillomavirus humano de riesgo elevado es necesaria para el desarrollo y el mantenimiento de NIC III.

Estudios epidemiológicos (San José *et al.*, 1992; Muñoz *et al.*, 1997) han mostrado que el principal factor de riesgo de lesiones intraepiteliales y del cáncer cervicouterino pre-invasivos e invasivos es la exposición a cierto tipo de VPH. Sánchez *et al.* (2005) refiere que se han descrito aproximadamente 120 tipos diferenciados por los pares de bases de sus ADN y de los cuales 25 afectan el tracto genital. Es decir, con tropismo por el epitelio escamoso del tracto genital inferior (cuello, vulva, región perianal y anal). Son clasificados

de *alto* riesgo los tipos 16, 18, 31,45, 56 con alto poder oncogénico, sobre todo en el cerviz, y presentan *medio* riesgo los tipos 33, 35, 39, 51 y 59. Algunos estudios (IARC 1995; Walboomers *et al.*, 1999; han mostrado que tantos los de alto y medios pudieran estar relacionados con lesiones de alto grado (NIC II y NIC III) y con cáncer invasor, mientras que los de *bajo* riesgo (6,11,26,40,42,53,55,57,59,66 y 68) pueden estar relacionados a lesiones benignas y autolimitado como condilomas, NIC I y raramente se asocian a cáncer. De acuerdo con Torriente *e, al.* (2002) y Tapia *et, al.* (1998) el VPH-16 tiene mayor proporción en el cáncer escamoso, mientras que el VPH-18 se encuentra más relacionado con el adenocarcinoma. La “International Agency for Research on Cancer” - IARC (1995) de la OMS los clasifica como “carcinogénicos” los tipos 16 y 18, “probablemente carcinogénicos” los tipos 31 y 33 y “posiblemente carcinogénicos” otros tipos 6 y 11.

La prevalencia de la infección por VPH varía entre las diferentes regiones del mundo, suele alcanzar un máximo de 20 a 30% de las mujeres de entre 20 y 24 años de edad, y disminuye luego a 3-10% a partir de los 30 años de edad (Herrero *et al.*, 1997a; Herrero *et al.*, 1997b; Sellors *et al.*, 2000). La infección por VPH presenta una prevalencia alrededor de 20 a 40% entre las mujeres jóvenes. Bosch *et al.*, (1995) al investigar la prevalencia de tipos de VPH en algunos estudios: encontró que ciertos tipos de VPH están asociados con cáncer cervical y que cuatro tipos 16, 18, 31 y 45 responden por 80% de todos los casos. Sánchez *et, al.*, (2005) afirma que los tipos de VPH comúnmente detectados han sido el 16 (50%), el 18 (12%), el 45 (8%) y el 31 (5%). Lazcano-Ponce *et. al.*, (1999); Ndisang *et al.*, (1999) consideran que si la infección persistente con uno o más de dicho tipos oncógenos causa irremediamente neoplasia cervical (IARC, 1995).

En cuanto a la biología del VPH, al igual que otros virus, aprovechan la maquinaria celular para replicarse y una vez alcanzan las células basales del útero pueden acontecer dos eventos: La primera es VPH puede permanecer en estado latente y la segunda aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPH se divide funcionalmente en dos tipos de genes: El primero es responsable de la replicación del ADN, regulación transcripcional, y transformación del ADN de la célula infectada y es llamada genes

tempranos “Early” (E), que van de E1 a E8, en las capas basales y el segundo en capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías “Late” (L). L1 y L2 que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo y una región de control, denominada “long control región” (LCR), será la encargada de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7. ANEXO 3

Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una “muerte celular programada” por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH de alto riesgo, se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular. Los genes E6 y E7, transcriben un producto capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales y en consecuencia ocasionando alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acumulo de errores genéticos (clastogénesis) que son la base de la transformación tumoral. (Lethinen *et al.*, 1996; Shlegel 1990).

2.3.2. Contraceptivos Orales (CO)

El uso de contraceptivo a sido apuntado como un posible factor de riesgo para el neoplásicas de las lesiones neoplasicas y el cáncer cervical.(Delgado-Rodriguest et al, 1992). Los contraceptivos orales son considerados factores de riesgo para las lesiones neoplásicas de cuello uterino por que las diferenciaciones celulares pueden ser estimuladas por la presencia de las hormonas estrógeno y progesterona, por medio de la regulación vía receptores estrogenicos y progesteronicos tornando el proceso acelerado debido al aumento de oncoproteinas virales frente a la infección por VPH. (Pater et al., 1994, Parazzini *et al.*, 1997; Fuchs *et al.*, 1994 y Rincón-Arano *et al.*, 2003).

Moreno y colaboradores,(2002) observaron que aquellas mujeres que utilizaban anticonceptivos orales y tienen un diagnóstico de displasia, la evolución a carcinoma *in situ* era más rápida.

Un estudio multicéntrico de la IARC analizó mujeres que HPV positivo e identificó que el uso de contraceptivo del oral durante 10 años o más, se presentó como factor de riesgo para el cáncer cervical (OR ajustada =4.03; IC95%: 2,09-7,79).

En Brasil, Cavalcanti y colaboradores (2000) verificaron que el uso de CO fue asociado la progresión de LIBG a cáncer, con una OR de 4,6 (IC95%; 1,1-18) ajustada por edad, tipo de HPV y enfermedad sexualmente transmisible. Sin embargo, estudios prospectivos recientes no lograron corroborar la asociación del uso de CO y el cáncer de cuello uterino (Castillo. et al, 2002, 2005; Richardson et al., 2006).

2.3.3. Tabaquismo (Fumo)

El tabaquismo tiene una acción directa en la salud reproductiva femenina expresada desde el aumento de la infertilidad primaria y secundaria (Joesoef *et al.*, 1993) en eventos durante la gestación (Oslen *et al.*, 1995; Wisborg *et al.*, 1998; CDC, 1999) irregularidades en la menstruación, dismenorrea y menopausia precoz (Subdell *et al.*, 1990) y también después de mucha controversia se reconoce el hábito de fumar como un cofactor asociado al riesgo de cáncer cervical (Brock *et al.*, 1998; Brisson *et al.*, 1994; Deacon *et al.*, 2000).

La plausibilidad biológica para esta asociación puede ser explicada por la presencia de metabolitos de la nicotina y por una menor cantidad de células Langerhans en la membrana de la mucosa cervical mujeres que fuman (Schiffman et al., 1987). Un posible mecanismo sería la supresión de la respuesta inmune causada por la disminución de las células de Langerhans que son macrófagos presentes en la epidermis, con la función de reconocer y capturar el HPV y los presentar al lymphocyte T que activa el antígeno. La

supresión de estas células puede favorecer la infección para HPV y la carcinogenesis del cuello uterino(Winkelstein, 1990; Cox, 1995,; Palefsky & Acebo, 1998).

Gram y colaboradores (1992) encontró un efecto dosis-respuesta en la asociación entre habito de fumar y lesiones NIC III, y Ferreira, 2003 al considerar el tiempo de tabaquismo (10 o más años) observo que existía una relación de dosis-respuesta con la gravedad de la lesión intraepitelial.

Estudio multicentrico organizado por la IARC encontró un riesgo para el cáncer cervical entre mujeres fumantes dos veces mayor cuando comparó a las no fumadores, después del ajuste para las variables de confusión, y la asociación era dosis-respuesta dependiente.(International Collaboration Of Epidemiological Studies Of Cervical Cancer, 2006). Ferreira, 2003 en su estudio encontró una prevalencia de tabaquismo 35,5% en las mujeres estudiadas y al asociar el habito de fumar con el tipo de lesión intraepitelial escamosa observo una prevalencia de 23,8% para NIC I; 33,3% para NIC II y 41,2% para NIC III. Otros trabajos (Ho *et al.*, 1995; Kjaer, *et al.*, 1998) observaron que el tabaquismo estuvo asociado con el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado.

2.3.4. Estado nutricional

Los factores nutritivos pueden estar involucrados en la evolución de las lesiones las iniciales precursores de las lesiones más avanzadas del cuello uterino. El bajo consumo del carotenóides y de la vitamina C se ha asociado a las lesiones precursores en diversos estudios (Potischman & Brinton, 1996; García-Closas *et al* 2005). Algunos autores sugieren que el consumo alto y una concentración sérica elevada de algunos carotenóides (presentes en la zanahoria, las hojas verdes, las verduras de color amarillo o verde) de los licopenos (presentes en el tomate , sandía, guayaba y papaya) y de tocoferóis (encontrado en los aceites) son inversamente asociados a lesiones neoplásicas de cuello, después del ajuste para covariábles (HPV, tabaquismo, uso de CO, variables sexuales).

León Cruz y colaboradores, 2004, en su estudio sobre Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino, hacen mención que el patrón de

metilación del ADN VPH in vitro se ha asociado con la actividad transcripcional viral pues la RNA polimerasa, enzima encargada de la transcripción, se une con menos afinidad al ADN metilado y para esto influye en el estado nutricional .

Las mujeres con una baja condición socioeconómica a menudo reúnen diversos factores como dificultad de acceder a los servicios de atención de salud, nutrición deficiente con una mala alimentación y escasa concientización acerca de los temas de salud y de una conducta preventiva. Todos estos factores pueden hacerlas más proclives a enfermarse o a padecer enfermedades que pueden prevenirse, como el cáncer cérvico uterino (Dos Santos & Beral, 1997).

2.3.5. Edad

Sánchez *et al.*, 2004. en un estudio realizado en una ciudad de España, encontraron que de 79.854 citologías realizadas, solo el 1,2% tenían diagnóstico LSIL y la edad media era de 34 años (rango de 15-70 años).

Otro estudio realizado por Delgadillo (2003) sobre el cáncer cérvico-uterino en el departamento de León durante el período 1999–2002, en Nicaragua, se estudió 285 mujeres, el rango de edad en el cual se presentó con mayor frecuencia el cáncer cérvico uterino fue el comprendido entre 40-49 años para el carcinoma in situ, y el de 50-59 años para carcinoma invasor, con un promedio de edad de 42,1 y 49,9 años para carcinoma in situ e invasor respectivamente.

2.3.6. Infección

Las infecciones son un factor de riesgo para que se desarrollen lesiones intraepiteliales entre ellas el VPH es la principal, sin embargo, existen otras infecciones asociadas con cervicitis aguda como *chlamydia trachomatis*, *neisseria gonorrhoea*, *gardnerella vaginalis* y *trichomona vaginalis* que puede aumentar la susceptibilidad para infección por VPH (Vega F *et al.*, 1999; Brisson J. *et al.*, 1994)

2.3.7. Inmunosupresión

El desarrollo de tumores son facilitados en todas sus fases (iniciación, crecimiento y progresión) si la respuesta inmune es insuficiente (Van Driel et al, 1999). En personas con supresión ó defecto en el sistema inmunológico por lo general desarrollan infecciones de tipo viral, bacterianas y por hongos. Como menciona en la literatura, personas que están infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana las cuales muestran un incremento en la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de la respuesta inmune contra la evolución de la enfermedad. (Jastreboff, 2002). Cabe destacar, que las mujeres que presentan lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino, el comportamiento de los mecanismos efectores de la respuesta inmune en pacientes con lesiones del cuello uterino, dependerá del estadio y el tipo de VPH que infecta. (Jastreboff, 2002)

2.3.8 Multiparidad

Delgadillo (2003) muestra una mayor frecuencia de cáncer cérvico-uterino en mujeres presentan de multiparidad, así encontramos las mayores tasas de carcinoma en los grupos con 6 o mas hijos (48,1 y 85 por 100,000 mujeres carcinoma in situ e invasor respectivamente), seguido del grupo de 4-5 hijos (39,8 y 19,9 por 100.000 mujeres carcinoma in situ e invasor respectivamente).

Parazinini *et al.* (1998), Muñoz *et al.* (2002) y Castañeda (2001) han encontrado una fuerte asociación entre multiparidad y cáncer cervical, entre las mujeres positivas a VPH. La hipótesis esta relacionada con el trauma obstétrico, cambios hormonales e inmunosupresión durante el embarazo.

2.4. Mortalidad de cáncer de cuello uterino en Venezuela (1995- 2004)

Desde el siglo pasado hasta el presente Agencias e Institutos y Organismos, internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), El Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.), La Fundación Argentina contra el Cáncer (FACEC), y la mayoría de los países (Ministerios de Salud),

han venido trabajando arduamente para disminuir la incidencia y mortalidad de la neoplasia maligna de cuello uterino. Durante los últimos 40 años del siglo pasado países como Canadá, Estados Unidos de Norte América y los de Europa, han logrado esta situación de control presentando una incidencia abajo de 10 casos por cada 100.000 mujeres. Sin embargo, en la mayoría de los países en América Latina y del Caribe, las tasas anuales aún están por arriba de 20 casos por cada 100.000 mujeres. (OPS, 2004)

En cuanto a la tendencia en mortalidad por esta patología pocos países de América Latina mostraron reducciones significativas en la mortalidad notificada durante el período de 1968 a 1993, en contraste con la experiencia Norteamericana. (OPS, 2004; Rodríguez & Surga, 2000). Según OPS, 2004 en la publicación del análisis de situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe, muestra que para el año 2002 la tasa de incidencia de; Centro América 30; Caribe 32,6; América del Sur 28,6; América el Norte 7,7 y la tasa de mortalidad de Centro América 15; Caribe 16; América del Sur 12,9 (Serman F (2002) y Muñoz & Bosch, 1997).

La tendencia de las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino en Venezuela ha evidenciado un alza desde el quinquenio 1985-1990, la cual fue aún mayor en 1990 – 1995, cuando la tasa de mortalidad se situó en 11,5 por 100.000 mujeres (Capote, 1998), quizás impulsado por el deterioro de los servicios de salud, las bajas coberturas de los mismos y por las crisis económica del país durante la década de los Ochenta (Rodríguez & Surga, 2000).

Suárez & Koifman, 2007 realizaron un análisis de la mortalidad de cáncer de cuello uterino en Venezuela (1995- 2004), y observaron que para Venezuela , Aragua y Distrito Federal la mortalidad por esta patología ha venido disminuyendo en todas las categorías (cáncer de cuello de útero, para cáncer de cuerpo de útero y en especial para cáncer de útero de localización no especificada), con una reducción para finales del periodo estudiado del 43,23%. Se puede decir que el programa de prevención y control de cáncer de cuello uterino ha venido mejorando en el país.

Llamó la atención que durante del período analizado hubo una disminución de la mortalidad por todas en todos los grupo etarios en algunos casos la disminución presento significancia estadística. Al comparar el Distrito Federal con el Estado Aragua observamos que Aragua es la que tiene mayor tasa de mortalidad para 1994 y al mismo tiempo es la que tiene la mayor reducción con significancia estadística en el no periodo analizado. Para esto debe haber contribuido el hecho que el Programa de prevención y control de cáncer cervical a venido implementado un sistema computarizado, creando una base de datos desde 1999, donde no solo se tiene registrado la morbilidad del cáncer cervical invasor, sino también las lesiones preinvasoras y todo lo que el programa exige, y de mortalidad desde el 2001 con información más completa que la del Ministerio de Salud, es decir se puede saber sobre algunos indicadores sociales (Nivel educativo, empleo y estado civil) y geográficos más detallados, así como si esa fallecida había sido ingresada al programa tres años antes de su fallecimiento.

2.5. Métodos de Diagnostico y Tratamiento

Los métodos diagnósticos utilizados tradicionalmente son la citología, y la biopsia colposcópica. Las Lesiones intraepiteliales escamosas son detectables a través del examen citológico de las células obtenidas del cuello, las células displásicas situadas en la superficie del epitelio del cuello uterino poden ser detectadas a través del raspaje de muestras llamado test de Papanicolaou o citología cérvico vaginal que permite de forma fácil y sencilla el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial. Y la biopsia colposcópica, que es la biopsia en la que se obtiene tejido de la vagina o del cuello del útero, para descartar o visualizar una lesión ó un cáncer de cérvix o de vagina con la ayuda del colposcopio. En cuanto a los tratamientos de las lesiones intraepiteliales escamosas precursoras de cáncer de cuello de útero va a depender, del tipo de lesión intraepitelial (bajo, alto y cáncer invasivo) (Nagai *et al*, 2000) lo cual conlleva a una conducta terapéutica como cirugía de alta frecuencia (CAF), biopsia, e histerectomía. Cabe destacar que cuando la colposcopia fuera satisfactoria y se tuviese de una citopatología sugestiva de LIEAG a conducta es escisión amplia de la zona de transformación por CAF del cuello de uterino, este procedimiento permite realizar el diagnostico y tratamiento.

2.6. Programas de Control de Cáncer de Cuello

Leeson (2005) después de la introducción del programa de control de cáncer de cuello uterino en el Reino Unido se observó un rápido y progresivo declino de la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino, con una reducción de 40% entre los años de 1988 y 1997, excediendo las aspiraciones descritas por la política “*The Health of the Nation*”, en 1992. En el mismo periodo se registró una cobertura superior a 80% de mujeres examinadas y la reducción del número total de muertes en Inglaterra. Para Leeson el rastreo puede reducir el riesgo de muerte en 80%. Considerando que la mayoría de los cánceres ocurren en presencia de VPH, una de las importantes funciones de los programas de control es verificar la presencia de VPH y la evolución de las lesiones en la carcinogénesis monitoreando las mujeres que presentan alteraciones.

Ya en las décadas de los cuarenta el teste de Papanicolaou y Traut tenía como objetivo detectar casos de displasia cervical. En Escocia y Escandinavia estudios sobre programas de screening detectaron declino de la mortalidad por esa causa, también mostró que mujeres examinadas presentaron diferentes grados de alteraciones a pesar de ser asintomáticas. Por tal motivo los programas deben estimular a las mujeres vulnerables o al riesgo de presentar LIE a realizarse exámenes como lo preconizan los programas.

Según la OMS (1988) estudios cuantitativos han demostrado que la expectativa de reducción porcentual en el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer, después de un resultado negativo, es prácticamente la misma, cuando el examen es realizado anualmente (reducción de 93% de riesgo) o cuando el es realizado a cada 3 años (reducción de 91% de riesgo), en las mujeres entre 35 e 64 años, después de un examen citopatológico de cuello de útero negativo. El Programa Nacional para el Control de Cáncer Cervicouterino de Inglaterra recomienda que el screening sea realizado en la fase etaria de 25 a 65 años, siendo a cada tres años hasta los 49 años, y a cada cinco años después de esa edad, la única excepción es para mujeres HIV positivas que deben hacer el examen anualmente, debido a la historia natural que muestra evolución acelerada de la infección por NIC.

El screening por debajo de los 25 años no es recomendado debido a la baja incidencia de la enfermedad en esa fase, un estudio realizado por Lesson (2005) sobre

cáncer cervical en el Reino Unido mostró que en 11 años, fueron registrados 34 casos de la enfermedad en mujeres con menos de 25 años, siendo que apenas 8 tenían sido precedidos por un examen positivo.

2.6.1. Programa de Control de Cáncer de Cuello del Estado Aragua

Según Barráez (2006) y Capote (1996) la alta mortalidad anual en Venezuela por cáncer invasor es un verdadero problema de salud pública, por esto motivo las lesiones Intraepiteliales Escamosas (LIE) de Bajo y Alto Grado merecen una gran vigilancia. A partir de 1985 el programa de prevención y control de cáncer cérvico uterino de Venezuela fue evaluado, encontrando un índice de cobertura muy bajo (con promedio nacional cercano al 35% de la población femenina de 25 a 64 años), un alto porcentaje de la enfermedad y una situación de estancamiento del programa. El primero de enero de 1995, se relanzo el programa en cuatro entidades: Anzoategui, Aragua, Táchira y Trujillo con la finalidad de aumentar la pesquisa, envolver las autoridades de salud y a los niveles ejecutivos programáticos, en un proyecto modelo para todo el país. La cobertura en Aragua no alcanzó el 40% de la población a riesgo (25 a 64 años) en los años 1995 y 1996, siendo que en 1995 fueron reportadas 98 muertes por esta causa (una tasa de 14,6 / 100.000 mujeres).

A partir de 1997, en Aragua, se implementó un sistema de evaluación y control de calidad de los servicios de anatomía patológica, con la unificación de los protocolos de tratamiento e implementación de la escisión electro quirúrgica con electrodos de circuitos cerrados para el tratamiento debido a su bajo costo, bajas complicaciones y tiempo corto para la resolución de las pacientes, visando la reducción de la mortalidad. La cobertura del programa para el año 1997 aumentó hasta 42% y en 2000 llegó a 58,7%. El programa en el estado Aragua estima cubrir 80% de la población, en edad de riesgo (25 a 64), en un lapso de tres años, teniendo en cuenta la multiplicidad de sistemas de atención existentes.

Estudio de Barráez (2006) investigó los factores asociados a la cobertura del programa de cáncer de cuello uterino en comunidades de diversos estratos socioeconómicos

del municipio Girardot del estado Aragua, durante el año 2000, encontrando que las mujeres que habitan en comunidades clasificadas como de muy malas condiciones de vida, son las que mejor cumplen con su estudio citológico. Todavía las mujeres con menos de ocho años de estudio presentan riesgo de no realizarse la citología ocho veces mayor que aquellas con mayor grado de instrucción y las mujeres con edades de 45 años y más, presentan alto riesgo de no realizarse el estudio citológico. Otro factor observado fue que el sector público de Servicios de Salud realiza 48,2 % de las citologías (incluyendo hospitales y ambulatorios públicos) siendo entonces una buena cobertura del programa sobre todo porque es utilizado por las mujeres con mayor riesgo. También se encontró un alto porcentaje (44%) de mujeres que desconocen el resultado del exámenes sea debido a que no acuden a retirar los resultados o le restan importancia y en consecuencia no regresan a la consulta médica para el control respectivo.

Dentro del programa prevención y control de cáncer cérvico uterino del Estado Aragua tiene dentro de sus actividades: A) La toma de la muestra para Citología Cérvico Uterina (a nivel de todas las Consultas de Atención Primaria, Preventiva y Curativa), mediante la toma del exo-endocervix en lámina única tipo pool a las mujeres entre 25 y 64 años con intervalo de tres años si el resultado es negativo en las dos últimas tomas anuales (preferiblemente); B) Al tener un caso positivo se deberá referir a la consulta de patología cervical del Municipio, el cual le practicara colposcopia y biopsia, esto debe ser dentro de los 6 meses al diagnóstico citológico. También se deberán referir los casos y Cáncer invasor a patología cervical para su estadiaje y estos la refieren al Hospital Central de Maracay para Cirugía y/o Radioterapia; C) Si se confirma el caso, se vigilara que la usuaria sea operada por cirugía ambulatoria (Exéresis de forma gratuita) en los Ambulatorios Maria Teresa Toro del Municipio Girardot y/o Ambulatorio Padre Lazo del Municipio Ribas, Hospital Nuestra Señora de la Caridad del Municipio San Sebastián; D) El cono frío solo queda como una técnica para estudio y en los casos de cuellos muy cortos y/o atróficos; E) Los NIC I o lesiones intraepiteliales de bajo grado se tratara al 30% según las normas de consenso de OPS-MSDS; F) Todos los NIC II y III (80%) son prioridad 1 (uno) y deben ser resueltos en un plazo no mayor de 6 meses, en caso de ubicarse una paciente con diagnostico mayor a ese plazo la misma será sometida a la técnica de ver y tratar (es decir

sin biopsia previa); G) Una vez operada la paciente esta será controlada por patología cervical cada seis meses en los dos primeros años, si es negativa en este periodo se repetirá el examen en 12 meses, después del tercer año continuara su control trianual en su ambulatorio hasta que la misma cumpla los 64 años; H) El programa de prevención y control de cáncer cérvico uterino (PPCCCU) del estado Aragua, utiliza el Sistema de Bethesda para el reporte citológico y Richart para el reporte histopatológico (MSDS, 2004).

3. JUSTIFICATIVO

El cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar entre las clases de cáncer más comunes en mujeres de todo el mundo y en Venezuela el Cáncer Cérvico Uterino representa la primera causa de muerte entre las mujeres de 25 a 44 años de edad, y la segunda por todas las causas según el anuario de mortalidad para el año 2005, razón por la cual, el cáncer de cuello de útero es un problema de salud pública. Además de eso, cabe destacar que es una enfermedad altamente vulnerable, con procedimientos efectivos y de bajo costo en etapas preinvasivas, alcanzando una sobrevida del 99% se diagnosticado precozmente. Caso contrario el cáncer invasor es altamente costoso y con escasa sobrevida < 10% (Estadio IV) en 10 años de tratamiento. Este contexto hace del cáncer cervicouterino además de un problema un desafío para la salud pública y para los programas de control de cáncer.

En Venezuela existen pocos estudios, en donde se investigue distribución y evolución de las lesiones intraepiteliales de cuello de útero y se caracterice: números de embarazo, hijos y/o abortos, se analicen especificaciones relacionadas a la cobertura, frecuencia de exámenes por mujer, y como es la evolución de las lesiones de cuello de útero, identificadas por el Programa de Prevención y Control de Cáncer de Cuello Útero y además el porcentaje de recidiva de patología cervical.

Siendo así, estudios que investiguen a partir de datos disponibles de la cobertura de los exámenes de detección de alteraciones uterinas, la distribución de la morbilidad, bien como la frecuencia de acompañamiento de las mujeres, es de gran relevancia para el país y el programa de prevención y control de cáncer de cuello uterino, ya que, ayudaría en la comprensión de la evolución y la historia natural de las lesiones intraepiteliales de cuello de útero, en una cohorte de mujeres del Estado Aragua, Venezuela, mejorar la prevención y control de esta enfermedad.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluar la distribución y de evolución de las lesiones Intraepiteliales de cuello de útero detectadas en una cohorte de mujeres en el Estado Aragua, Venezuela, a partir del año de 2003.

4.2. Objetivos Específicos

Determinar la distribución de las lesiones intraepiteliales de cáncer de cuello de útero según datos demográficos (Municipio de residencia, edad), número de hijos, numero de embarazos, presencia de infección;

Determinar la distribución de la evolución de patología cervical con un seguimiento de tres años en la cohorte de estudio;

Analizar la evolución de las lesiones identificando los casos de progresión, persistencia y regresión en la cohorte de estudio.

ARTICULO

DISTRIBUCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO Y ALTO GRADO DE CUELLO DE UTERO DETECTADAS EN UNA COHORTE DE MUJERES EN EL ESTADO ARAGUA, VENEZUELA, 2003

Autores: Suárez, B¹; Koifman R.J.²

¹ Instituto de Altos Estudios en Salud Pública “Dr. Arnoldo Gabaldon”. Aragua, Venezuela.

² Departamento de Epidemiología e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil.

Resumen

Un porcentaje de cánceres de cuello de útero, provienen de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado que son ocasionadas por múltiples factores y al evolucionar hacia cáncer invasor, causan una alta mortalidad por esta enfermedad en las mujeres a nivel mundial, y en Venezuela. El conocimiento del que dispone sobre la evolución de las lesiones del cuello de útero en el Estado Aragua y en Venezuela es poca conocida. **Objetivo:** Determinar la distribución y evolución de las lesiones intraepiteliales de bajo (LIEBG) y alto grado (LIEAG) de cuello de útero detectadas en una cohorte de mujeres en el Estado Aragua, Venezuela, 2003. **Metodología:** Fue realizado un estudio descriptivo, de una cohorte de mujeres detectadas por el programa de prevención y control de cáncer uterino (PPCCCU), entre de 1 enero y 31 de diciembre del año 2003, realizándose 65.936 citologías cérvico-vaginales. Fueron calculadas medidas de tendencia central. **Resultados:** 18 municipios, tenían 62.956 citologías satisfactorias para evaluación, 61.656 (97,9%) eran negativas y 1295 (2.1%) tenían anomalías epiteliales, distribuidas en: 885(68,3%) LIEBG, 396(30,5%) LIEAG y 14 (0,1%) cáncer invasivo. Los municipios con mayor porcentajes de alteración de cuello de útero, fueron Girardot y Zamora LIEBG 237 (26,7%), 131 (14,80%), y LIEAG 79 (19,75%) y 48 (12,12%). De las 826 LIEBG, 418 (50,6%) se hicieron negativas, persistieron 164 (19,9%) y progresaron para LIEAG 232 (28,1%) y cáncer invasor menos del 1 %. Para LIEAG 238 (68,0%) mujeres regresaron a la normalidad, involucran 31 (8,9%) a LIEBG y persistieron un 20,6%. **Conclusión:** El Comportamiento de las Lesiones intraepiteliales en la cohorte estudiada presenta resultados semejantes a los realizados en otros países y regiones del Mundo. Hay que resaltar la importancia del seguimiento del programa de prevención y control de cáncer en un gran grupo de mujeres por un periodo de tres años, independiente del número de exámenes practicados, la mayoría de las mujeres que inicialmente presentaron LIEBG ó LIEAG regresaron a la normalidad, sin embargo, una parcela importante evolucionaron ó persistieron para LIEAG.

Palabras claves: Lesiones Intra epiteliales, Cáncer de cuello de Útero, Estudio descriptivo, Venezuela.

ABSTRACT

The access to health care and screening are the most important for detection of lesions. There are few studies in Venezuela more specific in Aragua State, about the prevalence and evolution of the SIL. This study analyzes the prevalence and evolution of LSIL and HSIL, detected in a cohort of women residents in Aragua State (Venezuela), screened by Cervical Cancer Control Program. The coverage varied between 37,8% and 122,4%. The number of women tested was 65.936, and 95,5 % were adequate, with 97,9% negatives. The abnormal tests were distributed in 68,3% LSIL, 30,5% HSIL and 1,1% invasive squamous cancer. In follow up the women with LSIL or HSIL by three years, 50,6% of the LSIL regressed, 19,9% persisted, 28,1% development for HSIL and 0,6% for invasive squamous cancer. In HSIL 68,0% return to normal, 8,9% regressed to LSIL, 20,6% to persist and 1,7% development for cancer. The majority of women with SIL return to normal state, nevertheless there were a group with persistent SIL or to development more severe lesions. Thus is important to extend the coverage of Cervical Cancer Control Program and to improvement better follow-up these women residents in same cities of Aragua State.

Key-words: SIL; Cervical cancer; Descriptives studies; Venezuela.

Introducción

El cáncer cérvicouterino sigue siendo una importante causa de mortalidad por neoplasia en las mujeres a nivel mundial (Parkin *et al*, 2002), especialmente en los países en desarrollo, aunque sea un cáncer con mayor potencial de prevención primaria (Parkin & Bray, 2006; Ferlay *et al*, 1998). Esta enfermedad es prevenible y curable, a bajo costo y con un bajo riesgo, cuando se cuenta con programa eficiente con métodos para tamizaje en mujeres asintomáticas, con un diagnóstico válido, tratamiento adecuado y seguimiento apropiados a nivel poblacional (PATH, 2000).

En Venezuela, según los datos de mortalidad del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS), las tasas de mortalidad del cáncer cérvico uterino en 2000 y 2001 fueron respectivamente de 15,2 y 13,0 casos por 100.000 mujeres, y en los años 2005 y 2006, representaba la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres de 25 a 44 años de edad y la segunda por todas las causas.

Los estudios epidemiológicos realizados sobre la historia natural de las lesiones del cuello de útero han demostrado que 60% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado regresan espontáneamente (McIndoe *et al.*, 1984; Syrjanen *et al.*, 1987; Mitchell *et al.*, 1994; Melinkow *et al.*, 1998; Matsuura *et al.*, 1998; Ostor *et al.*, 1993; Melinkow *et al.*, 1998; Holowaty *et al.*, 1999; Sánchez *et al.*, 2004). En el periodo de 24 meses se estima que el 30% de las lesiones persisten, el 10% progresan a neoplasia intracervical grado III (CIN III), de las cuales, 1% se transforman en cánceres invasivos, es decir, que la probabilidad de un epitelio atípico evolucionar para neoplasia invasora es directamente proporcional a la severidad de la lesión.

Barráez, (2006) refiere que para cada nuevo caso de cáncer de cuello de útero invasor detectado por citología hay casi 50 frotis cervicales diagnosticado como Lesiones Intraepiteliales Escamosas (LIE) de Bajo y Alto Grado que merecen una vigilancia cuidadosa mediante exámenes colposcópico y biopsia. Este dato refuerza la importancia de evaluar las alteraciones intraepiteliales cérvico uterinas, en cuanto a su evolución, persistencia o regresión.

En el Estado Aragua y en Venezuela, es poca conocida a prevalencia de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino, así como se desconoce como se comporta su evolución en presencia o no de tratamiento. En este estudio se ha evaluado la prevalencia y la regresión, persistencia, y progresión de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo (LIEBG ó LGSIL), alto grado (LIEAG ó HGSIL) y cáncer invasor de una cohorte de mujeres detectadas en le Programa de Prevención y Control de Cáncer Cérvico Uterino (PPCCCU) del Estado Aragua, Venezuela. La relevancia de este estudio resulta del hecho que el podrá venir a auxiliar en la comprensión sobre la adhesión de las mujeres a los programas del rastreamiento y seguimiento, posibilitando así la introducción de mejoras en el control y la prevención, identificando los puntos fuertes y las debilidades del programa. Todas estas observaciones permitirán retro alimentar al sistema de salud en pro de una cobertura más eficiente de la población objeto para este tipo de intervención.

MÉTODOS

Se ha desarrollado un estudio descriptivo para evaluar la prevalencia de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en una cohorte de mujeres que asistieron al Programa de Prevención y Control de Cáncer Cérvico Uterino (PPCCCU), ofertado por el sistema público de salud en el Estado Aragua, Venezuela, en el periodo de 1 enero y 31 de diciembre del año 2003. Para las mujeres detectadas con lesiones de bajo y alto grado, fue evaluada la regresión, persistencia o progresión de las lesiones durante un seguimiento de tres años. Según el Sistema de Información de Salud para el Modelo de Atención Integral (SISMAI) en el año 2003, fueron realizadas 65.936 citologías cérvico-vaginales en los 200 establecimientos de salud del Estado Aragua. A partir de este sistema de información, se identificaron las mujeres presentando resultados compatibles con alteraciones citopatológicas de cuello de útero, estableciéndose una base de datos con las siguientes variables: municipio de residencia, edad; paridad número de hijos y número de abortos; presencia de infecciones (*chlamydia trachomatis*, *neisseria gonorrea*, *gardnerella Vaginalis* y *thrichomona vaginalis*) exámenes colpocitológicos e histopatológicos realizados, fecha y resultados de los exámenes.

Con respecto a los exámenes de citología y biopsia practicados, las coletas eran padronizadas y realizadas por médicos, siendo que el diagnostico citológico era reportado por el Sistema Bethesda y el histológico por el Sistema Richard. Los exámenes laboratoriales fueron realizados de forma centralizada en dos unidades de referencia en el Estado. Cabe destacar que para el año 2003, la técnica empleada por excelencia para el manejo de las LIE de Alto Grado (LIEAG) o LIE Bajo Grado (LIEBG), era el ASA diatérmica (exéresis), no se ejecutando ni la crioterapia, ni el ácido tricloroacetico, ni el interferón en el manejo de LIEBG. En aquel momento, solamente la histerectomia, la quimioterapia y la radioterapia eran adoptadas en casos de cáncer invasor.

Para analizar el seguimiento de la cohorte, se procedió al calculo del periodo de tiempo entre la fecha del diagnostico inicial del LIE de Bajo o Alto grado, y los subsecuentes exámenes practicados durante tres años. Se definió como **regresión** el resultado negativo ocurrido entre la fecha del diagnostico inicial del LIE de Bajo o Alto grado y el siguiente examen practicado. La **persistencia** del LIEBG o LIEAG fue considerada cuando, se ha observado un diagnostico igual al del inicio en el resultado del examen subsiguiente, y la **progresión**, cuando se observaba un agravamiento de la LIE registrada inicialmente. Para esta clasificación, no fue considerado si las mujeres habían recibido o no tratamiento (cirugía con asa diatérmica).

Se realizo análisis univariado y bivariado (teste chi-cuadrado) de los datos, calculando medidas de tendencia central, medidas de variabilidad y distribución de frecuencia y porcentual para variables categóricas. El programa estadístico utilizado para los análisis fue SPSS versión 13. Este trabajo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela Nacional de Salud Pública Sergio Arouca (ENSP), FIOCRUZ, n 084/2007.

RESULTADOS

Para el año 2003 el Programa de Control de Cáncer Uterino del Estado Aragua, Venezuela, realizó 65.936 citologías en mujeres residentes en los 18 municipios, y de estas 95,5% (62.956) fueron consideradas satisfactorias para evaluación. De este conjunto evaluado que presentaron citología satisfactoria, 61.656 (97,9%) eran negativas y 1295 (2,02%) tenían alteraciones de cuello de útero, siendo 68,3% de LIEBG (885 casos), 30,5% LIEAG (396 casos) y 1,0% de cáncer invasivo (14 casos).

En la Tabla I, se observa que la población de referencia en el Estado Aragua durante tres años fue de 367.277 mujeres, y los tres municipios con mayor poblaciones fueron: Girardot (105.351), Santiago Mariño (40.998) y José Félix Ribas (34.329). Con respecto a la cobertura del PPCCCU, la meta establecida es de 80% en un periodo de 3 años y anual del 26,6%. Cerca de cuatro municipios (Bolívar, Camatagua, San Casimiro y Tovar) están por encima de la cobertura establecida anual (entre 30% a 40,8%), tres municipios (San Sebastián, Costa de Oro y Zamora), tuvieron cobertura próximo a lo establecido (24% a 25,5%), y en los otros municipios la cobertura ha variado entre 12,6 a 23,3% (Tabla I). En cuanto al porcentaje de alteraciones citológicas para el Estado, esta fue del 2% y por encima de este valor, se encuentran cinco de dieciocho municipios: Zamora (2,7%); Sucre (2,6%); Girardot (2,4%); Libertador (2,3%) y Camatagua (2,1%).

La Figura I presenta la estimativa de la cobertura media en el trienio (con base en 2003) del programa de control y prevención de cuello de útero en los 18 municipios del Estado Aragua, observándose que Bolívar, San Casimiro y Camatagua están por encima del 95%, y Tovar entre 85 a 95%.

La tabla II presenta la distribución de los tipos de alteración del cuello de útero por municipios para el año 2003, y se observa que las prevaletas de LIEAG más elevadas se registraron en Urdaneta (57,1%) y Santos Michelena (55,2%), y para el cáncer invasivo en San Casimiro (3,8) y San Sebastián (8,3). Para LIEBG, estas fueron observadas en Bolívar (80,4%), José Ángel Lama (80,0%) y Camatagua (75,0%), y en cuanto a cáncer invasor se registró (1,1% para todo el Estado).

En conjunto, las 1295 mujeres con alteraciones citológicas, presentaron una media de edad de 35 años, con una desviación estándar (DS) de 9,7 años, y amplitud de 16 a 77 años. La edad media de las mujeres con LIEBG fue de 33 años, DS: 9,3 años. La edad media para LIEAG fue 37 años, DS: 9,8 años, y para cáncer invasivo, fueron observados una edad media de 45 años, DS: 9,8 años, y una amplitud de 34 a 68 años.

El mayor porcentaje de alteración de cuello de útero fue encontrado en el grupo etáreo de 25 a 34 años, seguido del grupo de 35 a 44 años, representando el 70,4% de los casos. En nuestra investigación los grupos de edades con mayor proporción de LIEBG fueron aquellos de 25 a 34 años de (371 casos, 41,9%), en cuanto para LIEAG, el grupo etáreo más afectado se encuentra entre 35 a 44 años con 151 mujeres (38,1%). En este mismo grupo de edad, se logro detectar 11 (78,6%) de los casos de cáncer invasivo de células escamosas. De todas las variables cuyas distribuciones fueron evaluadas por medio del test Chi-cuadrado (grupo de edad, número de gestaciones, número de abortos, presencia de infección), la edad fue la única que presento diferencia estadísticamente significativa (p-valor ≤ 0.000). (Tabla III).

La mayoría de las mujeres 655 (50,7%) referirán haber tenido entre dos y tres gestaciones, y menos del 1% eran nulíparas. Las mujeres con antecedentes de dos a tres gestaciones son las que presentaron una mayor proporción de lesiones intraepiteliales de bajo grado 461 (52,1%) al igual que para la lesión intra epitelial de alto grado 188 (47,5%). Al comparar las LIE de bajo y alto grado con respecto a las gestaciones, se puede observar que existe un mayor número alteraciones de LIEBG. De 1.286 mujeres que tienen entre una a tres gestaciones, solo 12 (1,1%) presentaron cáncer invasivo.(Tabla III)

De las 415 (32,1%) mujeres que presentaron abortos, 379 (29,3%) han mencionado un episodio, y 36 (2,8%) con dos abortos. Se observa una mayor proporción de mujeres con LIEBG (584 casos, 66,0%) y LIEAG (285 casos, 72,0%) en las mujeres que no han tenido abortos en comparación con las que los han mencionado. En relación a las mujeres con cáncer invasivo 11 (78,6 %) no presentaron abortos. Cuando se evaluó el tipo de LIE de bajo y alto grado con respecto a la presencia de infección, se observo una menor proporción de LIEBG (214 casos, 24,2%) y LIEAG (92 casos, 23,2%) en las mujeres que si presentaron algún tipo de infección. Sin embargo, al ver la distribución de las LIE de cuello

uterino en las 306 mujeres que presentaron infección, se observó una mayor proporción de LIEBG (214 casos, 69,9%), en cuanto que de las 14 mujeres con cáncer invasivo, ninguna presentó infección. (Tabla III).

La tabla IV presenta la distribución de las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado desde el inicio del estudio según la presencia o no de tratamiento, de acuerdo al número de exámenes practicados durante el 2003 al 2006. Se ha observado que 122 (10,4%) de las mujeres realizaron por lo menos un examen, cuyo tiempo mínimo fue de 25 y máximo de 654 días (media 373 días, DS 178,5 días, mediana de 430 días). Un alto porcentaje de LIEBG (54 casos, 71,1%) regresaron a la normalidad, 11,8 % persistieron con la lesión y 13 (17,1%) han progresado a LIEAG. Para las mujeres con LIEAG, en 47,8% las lesiones han retrocedido, en el 39,1% han persistido, y en 8,7% (4 casos) han evolucionado hacia el cáncer invasor.

Entre las mujeres que realizaron dos exámenes, se ha observado que en aquellas con diagnóstico inicial de LIEAG, 234(42,4%) se hicieron negativas, 117 (22,1%) persistieron las lesiones, 169 (31,9%) progresaron para LIEAG, y 0,9% para cáncer invasor. En aquellas con diagnóstico inicial de LIEAG, 142 casos (67,6%) regresan a la normalidad, 19 (9,0%) involucionaron para LIEBG, 46 casos (21,9%) han persistido con la lesión, y 2 casos (1%) evolucionaron para cáncer invasor (Tabla IV).

De 314 (26,7%) de mujeres, se practicó tres exámenes (Tabla IV), siendo el último examen practicado en un tiempo mínimo de 750 y máximo de 1098 días (media de 1107 días, DS 72 días, mediana de 1020 días). De las 220 LIEBG, más de la mitad 130 (59,1%) se hicieron negativas, persistieron 38(17,3%) y progresaron para LIEAG 50 (22,7%). En lo que refiere a las lesiones intraepiteliales de alto grado, 74 (78,7%) mujeres regresaron a la normalidad, 10 (10,6%) han presentado involución de las lesiones a LIEBG, y en 8(8,5%) estas han persistido (Tabla IV).

De las mujeres que presentaron inicialmente LIEAG, la proporción de aquellas que involucionaron teniendo efectuando un examen, dos exámenes o tres exámenes, fue respectivamente 52,1%, 76,6% y 89,3%, siendo estas diferencias estadísticamente

significativas (un y dos exámenes $p < 0,000$; un con tres exámenes realizados $p < 0,000$; dos con tres exámenes $p < 0,01$).

Cuando se analiza la cohorte de mujeres (1176) que presentaran algún tipo de seguimiento, independientemente del número de exámenes practicados, 418 (50,6%) de aquellas que inicialmente eran LIEBG regresaron a la normalidad, (19,9%) persistieron, y (28,1%) evolucionaron para LIEAG y para cáncer invasor (0,6%). Para LIEAG, 68,0% regresan a la normalidad, 8,9% involucionan para LIEBG, las lesiones persisten en 20,6%, y evolucionan para cáncer en 1,7%. Al observar el porcentaje de lesiones intraepiteliales entre uno a tres exámenes practicados, se verificó que para LIEBG, la persistencia se encuentra entre 11,8% a 22,1%, y para LIEAG, entre 8,5 a 39,1%. La progresión de LIEBG ha cambiado de 17,1% hacia 31,9%, y la de LIEAG a cáncer entre 8,7% a 1,7 %.

El porcentaje de alteraciones por ACUS - ASGUS han representado menos del 1%. El tiempo mínimo del primer examen practicado fue de 25 días, y el último examen de 1098 días (media de 832, DS de 211 días , mediana de 872 días, Tabla IV).

Tabla I: Resultados de exámenes citológicos según municipios de realización, cohorte de mujeres, Estado Aragua, Venezuela, 2003

Municipios	Población Total objeto para tres años	% Cobertura Total de la población para el 2003	% Cobertura de la población para tres años	Número de citologías realizadas	Citología con alteraciones N (%)	% de alteración citológicas por municipio
Bolívar	8.592	40,8	122,4	3.506	48 (3,7)	1,4
Camatagua	3.232	35,7	107,1	1.155	24(1,8)	2,1
Costa De Oro	2.019	24,3	72,9	491	3(0,2)	0,6
Francisco Linares	28.844	23,3	69,9	6.715	79(6,1)	1,2
Alcántara						
Girardot	105.351	12,6	37,8	13.316	320(24,7)	2,4
José Ángel Lamas	7.106	15,3	45,9	1.090	20(1,5)	1,8
José Félix Ribas	34.329	18,6	55,8	6.402	117(9,0)	1,8
José Rafael Revenga	9.976	18,7	56,1	1.862	33(2,5)	1,8
Libertador	18.602	21	63,2	3.913	91(7,0)	2,3
Mario Briceño Iragorry	27.455	15,3	45,9	4.201	80(6,1)	1,9
San Casimiro	4.850	32	96	1.554	26(2,0)	1,7
San Sebastián	4.400	25,5	76,5	1.123	12(0,9)	1,1
Santiago Mariño	40.988	15,6	46,8	6.376	107(8,2)	1,7
Santos Michelena	8.248	20,4	61,2	1.683	29(2,2)	1,7
Sucre	27.742	14,2	42,6	3.948	104(8,0)	2,6
Tovar	3.224	30	90	967	11(0,8)	1,1
Urdaneta	3.875	21	63	814	7(0,5)	0,9
Zamora	28.444	24	72	6.820	182(14,0)	2,7
Total	367.277	18	54	65.936	1295 (100,0)*	2,0

*Cuatro citologías no tenían identificación del municipio.

Tabla III: Distribución de los resultados de exámenes citológicos de cuello de útero según variables sociodemográficas y reproductivas, cohorte de mujeres del Estado de Aragua, Venezuela, 2003.

Variables	Tipo de alteración citológica inicial								p - valor
	LIEBG		LIEAG		Cáncer Invasivo		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Grupo etáreo									
15-24	146	16,5	33	8,3	-	-	179	13,8	0,000
25-34	371	41,9	125	31,6	1	7,1	497	38,4	
35-44	257	29,0	151	38,1	7	50,0	415	32,0	
45-54	92	10,4	63	15,9	4	28,6	159	12,3	
55-64	13	1,5	19	4,8	1	7,1	33	2,5	
>65	6	0,7	5	1,3	1	7,1	12	0,9	
Total	885	100	396	100	14	100	1295	100	
Número de gestaciones									
0	8	0,9	1	0,2	-	-	9	0,7	0,176
1	246	27,8	108	27,3	6	42,9	360	27,8	
2-3.	461	52,1	188	47,5	6	42,9	655	50,7	
>4	170	19,2	99	25,0	2	14,3	271	20,8	
Número de Abortos									
0	584	66,0	285	72,0	11	78,6	880	67,9	0,246
1	275	31,1	101	25,5	3	21,4	379	29,3	
2	26	2,9	10	2,5	-	-	36	2,8	
Presencia de infección									
No	671	75,8	304	76,8	14	100	989	76,4	0,105
Si	214	24,2	92	23,2	0	0	306	23,6	

LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado; LIEAG: Lesión intraepitelial de Alto Grado.

Tabla IV. Distribución de los resultados de exámenes citológicos de cuello de útero según frecuencia de exámenes realizados, cohorte de mujeres del Estado de Aragua, Venezuela, 2003.

Numero de Exámenes realizados	Citología inicial 2003	Resultado del diagnostico por examen practicado										
		Negativo		ACUS ASGUS		LIEBG		LIEAG		Cáncer Invasivo		Total
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Un	LIEBG	54	71,1	-	-	9	11,8	13	17,1	-	-	76
	LIEAG	22	47,8	-	-	2	4,3	18	39,1	4	8,7	46
	Total	76	62,3	-	-	11	9	31	25,4	4	3,3	122
Dos	LIEBG	234	44,2	5	0,1	117	22,1	169	31,9	5	0,9	530
	LIEAG	142	67,6	1	0,5	19	9,0	46	21,9	2	1,0	210
	Total	376	50,8	6	0,8	136	18,4	215	29,1	7	0,9	740
Tres	LIEBG	130	59,1	2	0,9	38	17,3	50	22,7	-	-	220
	LIEAG	74	78,7	2	2,2	10	10,6	8	8,5	-	-	94
	Total	204	65	4	1,3	48	15,3	58	18,5	-	-	314
Todos	LIEBG	418	50,6	7	0,8	164	19,9	232	28,1	6	0,6	826
	LIEAG	238	68	3	0,9	31	8,9	72	20,6	6	1,7	350
	Total	656	55,8	10	0,9	195	16,6	304	25,9	11	0,9	1176

LIEBG: Lesión intra-epitelial de bajo grado; LIEAG: Lesión intra-epitelial de alto grado; ASCUS: Células escamosas atípicas de significado intermedio; AGUS: Células glandulares atípicas de significado intermedio.

Discusión

La población objeto del PPCCCU-Aragua son las mujeres con edad comprendida entre 25-64 años, y la meta del programa era alcanzar una cobertura anual de 26,6%, y de 80% en un período de 3 años. En nuestra evaluación, se ha observado una cobertura de 54%, así inferior a la meta trianual preconizada. En tres municipios, Bolívar, Camatagua y San Casimiro, se registraron coberturas superiores al 95%, lo que puede ser debido al hecho que una gran mayoría de las mujeres que viven en otros municipios vecinos, realizan sus exámenes citológicos en estos municipios siendo así computadas equivocadamente como residentes.

Cabe destacar que en Venezuela, no existe delimitación regionalizada de la demanda de los servicios de salud. De esta forma, las mujeres pueden recibir cuidados médicos, sin ninguna restricción en la red básica de salud. En los municipios que presentaron una cobertura trianual inferior al 45,9%, es decir menos del 15,3% anuales (Girardot, Sucre, José Ángel Lama y Mario Briceño Iragorry), la existencia de una extensa red de establecimientos de salud con centros privados y semi-privados (Clínicas, Instituto de Prevención y Atención en Salud del Ministerio de educación (IPASME), Hospital militar, clínica de prevención del cáncer), puede haber resultado en una reducción de la demanda dirigida a la red pública.

Barráez (2006), estudio la cobertura del programa de prevención de cáncer de cuello uterino en diez comunidades del municipio Girardot, y observó, que 48,1% de las mujeres realizaron el examen citológico en la red de salud pública, 43,6% en centros privados y semi-privados, 6,5% en el IPASME y 1,7% en el Hospital Militar. Es importante destacar que el municipio Girardot, por ser la capital del Estado, concentra el mayor porcentaje de población objeto del programa. Barráez (2006), refiere una cobertura de cerca de 60,8% de las actividades del PPCCCU con base a la norma del programa regional, la disponibilidad de recursos humanos existentes, y la capacidad instalada de la red pública, afectando de esta forma la cobertura del programa.

La prevalencia de 2,02% de alteraciones colposcópicas (1,4% LIEBG, 0,6% LIEAG y 0,02% cáncer invasivo) observada en la población de mujeres que demandó la

atención primaria pública del Estado Aragua, fue inferior a índices observados en diversos estudios. Herrero y colaboradores (1997), en Guanacaste, una provincia rural de Costa Rica, evaluaron 9.093 mujeres con edad igual o superior a los 18 años, y encontraron 6,6% de exámenes con alteraciones citológicas, siendo 1,8% de ASGUS, ASCUS, 3,0 % de LIE de bajo, 1,5% de alto grado y 0,3% de cáncer invasor. Becker y colaboradores (2001), estudiando 977 mujeres en Porto Alegre, Brasil, registraron una prevalencia de 9% de alteraciones colpocitológicas clasificadas en (6,3%) ASCUS, (2,1%) LIEBG y (0,6%) LIEAG. En otro estudio poblacional realizado en el Municipio de Naviraí, Estado de Mato Grosso do Sul en Brasil, se ha observado que 3,3% de alteraciones citológicas en 2.278 mujeres, siendo 1,6% ASCUS/AGUS, 0,9% LIEBG, 0,7% LIEAG y 0,1% cáncer invasor, (Neto et al 2001). Herrera y colaboradores (1997) en un estudio para determinar la prevalencia de lesiones pre-malignas y malignas del cérvix uterino en 3.009 mujeres residentes en el área de salud de Guamaní (Quito, Perú), observo que 69 presentaban alteraciones citológicas, siendo la prevalencia de 2,3 % (1,5% de LIEBG, 0,8% de LIEAG y 0,23% de cáncer invasor). En Estados Unidos, Walsh y colaboradores (1998), mencionan que anualmente son realizadas cerca de 50 millones de citologías de cuello uterino, observándose que el 5% presentan algún tipo alteración, y en Reino Unido, Raffle y colaboradores (1995), relataron una prevaecía aun más elevada (6,9%) de detección de anomalías de frotis cervical. Un estudio implementado en el área sanitaria de Talavera de la Reina, España, se estudiaron 5.712 citologías de mujeres en el periodo de agosto de 1997 a julio del 2000, y se han observado 5,4% exámenes con alteraciones citopatológicas, (Schmolling *et al*, 2002).

En contra posición a los estudios que registraron prevalencia más elevadas que el nuestro, encontramos el trabajo de Sánchez y colaboradores (2004) realizado en la comarca de Osona en Barcelona, una región considerada de bajo riesgo para cáncer cervical, con base a los resultados de citológicos de cuello uterino de 79.854 mujeres, donde se han observado cerca de 1,2% de lesiones intraepiteliales escamosas.

En nuestro estudio, se pudo observar que los municipios con prevalencia de alteraciones citológicas superiores a la medias del Estado, son los mismos que presentan una cobertura del PPCCCU mas reducida que la meta preconizada, probablemente por existir menor acceso al control y detección precoz del cáncer de útero en la red de salud

pública, y consecuentemente, propiciando una mayor prevalencia de alteraciones y lesiones más severas.

En relación a la distribución proporcional las lesiones intraepiteliales de bajo, alto grado y cáncer invasor (68,1%, 30,5%, 1,1%), observamos, que fueron similares a los encontrados por Graterol & Ivis (2005), cuando estudiaron 56 muestras de cérvix del ambulatorio María Teresa Toro del Estado Aragua, Venezuela, y encontraron 69,3% de LIEBG y 30,7% LIEAG. En el estudio realizado por Jerónimo y colaboradores (1998) en Perú,(1994-1996), se evaluó la distribución de las lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) en 61.846 citologías de cérvix tomadas en centros periféricos, siendo encontradas 282 alteraciones citológicas con 59,5% LIEBG y 40,4% LIEAG. Roberto Neto y colaboradores (2001), en Brasil encontraron 52,6% LIEBG y 42,1% de LIEAG y 5,3% de cáncer invasor.

En otros estudios fue observado distribuciones con predominio de las alteraciones porcentuales de LIEAG. Sánchez y colaboradores (2004), en España, observaron entre las 95 alteraciones citológicas 48,4% eran LIEBG, 58,5% LIEAG y 1,1% cáncer invasor. Herrera G. (1997), examino 438 pacientes de un hospital en Arequipa en el período 1994-1995, y encontró 73 casos de lesiones intraepiteliales, siendo 30,3% de LIEBG, 53% de LIEAG y 16,2 de cáncer invasor.

Considerase ideal que un programa de control y prevención de cáncer de cuello de útero sea capaz de detectar las lesiones precancerosas en sus etapas iniciales. Siendo así, nuestros resultados muestran que a pesar del PCCCU alcanzar una cobertura insuficiente, existe un porcentaje elevado de LIEBG, evidenciando la detección precoz en comparación con los estudios citados.

En términos porcentuales, se observó que en el grupo de mujeres que realizaron apenas uno y dos exámenes en el seguimiento, mostró una mayor proporción de cáncer invasor en comparación con el grupo que realizó tres exámenes, siendo que este último no reportó casos de cáncer invasor en el seguimiento de tres años, lo que refuerza la importancia del seguimiento como estrategia preventiva. Cabe señalar que el programa preconiza que en el caso de las mujeres presentando resultados negativos en dos citologías consecutivas, la conducta del seguimiento sea de control trianual. En el caso de presentar

lesiones de alto grado, la conducta de seguimiento recomendada son cuatro exámenes citológicos durante el periodo de dos años. Sin embargo, se pudo constatar que un 73.3% de mujeres con estas características no recibió el seguimiento preconizado por el programa.

Con todo a lo antes expuesto, se observó que 40% de las mujeres analizadas han recibido algún tipo de tratamiento (biopsia o exéresis) durante el seguimiento en el PCCCU, lo que contribuyó a la regresión de los LIE a la normalidad, siendo 60,0% en mujeres que inicialmente tenían LIEBG y 73,3% en aquellas con LIEAG, en un periodo de 30 meses. Estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios (Díaz-Amézquita y colaboradores 2006; Sánchez y colaboradores, 2004; Ferreira, 2003; Ostor y colaboradores, 1993; Melinkow y colaboradores, 1998), en donde los porcentajes de regresión para la normalidad variaron entre 57% a 74% , resaltándose que mientras mas alto grado sea la lesión intraepitelial (NIC II o NIC III), menor es el porcentaje de observado de regresión de las lesiones.

En general, se sabe que la mayoría de las lesiones de bajo grado regresan espontáneamente, en cuanto que cerca de 40% de las lesiones de alto grado no tratadas evolucionan para cáncer invasor en un período medio de 10 años (Sawaya et al., 2001). En estudios con seguimientos largos (Singer et al., 2000; Derchain, 2005) se observo que cerca de 11% de las NIC I progresan para NIC II ó III, y así existe un dilema cuanto a la realización de la en que la terapia, la cual podría ser considerada una intervención excesiva por el estrés desnecesario y costos adicionales; por otro lado, su no implementación podría permitir que una lesión NIC I, sin tratamiento y seguimiento adecuado, pueda predisponer a la mujer a un riesgo mayor de desarrollar cáncer invasor. De acuerdo con la literatura, se espera que la regresión de las lesiones sea inversamente relacionada a la gravedad de la infección. Sin embargo, en nuestro estudio se observo un porcentaje alto de regresión de LIEAG en comparación con las LIEBG, sugiriendo que el tratamiento disminuye el riesgo mismo en mujeres con lesiones más severas.

Es importante mencionar que la infección por HPV es frecuentemente eliminada después del tratamiento de la NIC II o III, siendo que a persistencia viral es el principal factor asociado para la recurrencia de la enfermedad. Después del tratamiento conservador de las lesiones NIC II o III, se espera que las recidivas o recurrencias ocurran en cerca de

30 meses. Así, clásicamente, el seguimiento post-conización debe ser realizado por cerca de tres años, a cada seis meses, con citología y colposcopia.

En Venezuela el programa de control de cáncer de cuello uterino está orientado a captar mujeres entre 25 a 64 años, pero no se rechaza a ninguna que demande el servicio de salud fuera de la fase etaria establecida. Para el año 2003, un 13,8% mujeres tamizadas tenían menos de 25 años, y en nuestro estudio se observó un porcentaje importante de alteraciones de LIEBG y LIEAG, razón por la cual se debería de implementar actividades de información y prevención desde la edad escolar para tratar de disminuir este porcentaje en mujeres jóvenes.

La distribución de edad de las lesiones encontrada en el PPCCCU fue similar a lo reportado en la literatura. Díaz-Amézquita y cols. (2006) evaluaron la distribución de alteraciones por edad en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante el periodo 2003-2005, y encontraron mayor proporción de LIEBG en el grupo de mujeres menores de 34 años. Herrera y colaboradores (1997), encontraron que la edad promedio en las LIEBG fue 32,8 años, en las LIEAG de 36,4 años, y de 58,5 años para el cáncer invasor. Según la literatura, es más frecuente encontrar LIEAG en las pacientes a partir de 35 años de edad como demuestra la literatura, las cuales, son consideradas como lesiones con mayor riesgo de evolucionar hacia un carcinoma. El alto número de alteraciones en el grupo etario de 25 a 44 años pudiera ser atribuido probablemente a la presencia y persistencia de HPV y otros co-factores de riesgo reconocidos en la carcinogénesis del cáncer de cerviz, como tabaquismo y condiciones socio-económicas que no fueron estudiados en este trabajo. Otra explicación para la distribución etaria es la relación inversa observada entre la realización de citologías y edad. Durante la vida de la mujer adulta joven se realizan un mayor número de exámenes por estar en una edad más fértil y por indicación médica, en cuanto que a partir de los 45 años, el número de citologías realizadas disminuye. Este patrón ha sido relatado por Barráez (2006) al analizar la distribución de citologías según grupos de edad (25- 34; 35-44 y más de 45 años), observando una relación inversa, es decir, a mayor edad menor porcentaje de realización de citologías en los últimos tres años.

En relación a los aspectos positivos de este trabajo, fue posible determinar por primera vez la prevalencia de base poblacional de alteraciones intraepiteliales escamosas de

bajo y alto grado en el Estado Aragua en Venezuela, fueron identificadas áreas geográficas (municipios) en donde la cobertura del examen citológico de cuello uterino necesita ser ampliada, fueron identificadas las características de la distribución de las lesiones de cuello uterino en las diferentes zonas geográficas del Estado, lo que va permitir reevaluar y estructurar este programa. Los resultados de esta investigación indican que el PPCCCU ha sido capaz de detectar las alteraciones precozmente en la mayoría de las mujeres que asisten a la red de salud Pública del Estado. Así mismo, fueron identificadas características relacionadas a la presencia de alteraciones en cuanto a la distribución por edad, permitiendo al programa realizar actividades preventivas desde la adolescencia. Como demuestra la literatura y este trabajo, la realización de los exámenes como lo preconiza el programa protege efectivamente a las mujeres que se realizan un seguimiento efectivo para su control y tratamiento y de esta forma, no desarrollen el cáncer cervicouterino.

Unas de las limitaciones en el estudio es que por ser una base de datos secundarios de un programa ya existente, no se pudo ampliar el conocimiento sobre algunas variables intervinientes asociadas a la presencia o persistencia de lesiones intraepiteliales escamosas, tales como los antecedentes en el habito de fumar, uso de contraceptivos orales, número de parejas sexuales, tiempo entre la primera menstruación y la primera relación sexual, y escolaridad.

Conclusiones

La prevalencia de alteraciones intraepiteliales (bajo y alto grado) escamosas (2%) fue inferior a mayoría do estudios realizados en otros países.

La distribución proporcional de las LIEBG (68,3%) y LIEAG (30,6%) fueron similares a los estudios realizados en la literatura.

La mayoría de las mujeres que inicialmente presentaron LIEBG (50,6%) o LIEAG (68%) regresaron a la normalidad en un periodo de 30 meses siendo estos resultados similares a los encontrados en otros países y regiones del Mundo.

La distribución etária encontradas en el PPCCCU de las LIEBG mostró una predominancia en edades jóvenes (25 a 35 anos) y para LIEAG (35 a 54 anos), estos resultados son similar a las reportadas por los diferentes investigaciones.

En términos porcentuales se observó que en el grupo de mujeres que realizaron apenas un o dos exámenes en el seguimiento, hubo una mayor proporción de cáncer invasor en comparación con tres exámenes practicados.

De esta forma se caracterizó este grupo de mujeres con riesgo de desarrollar cáncer de cuello de útero que podrá ayudar a comprender aspectos importantes de la detección precoz de esta enfermedad, ayudando en la conducta y el acompañamiento de las mujeres que padecen de LIE bajo y alto grado, para así, mejorar la efectividad de los recursos del PCPCC del Estado Aragua.

Referencias bibliográfica (artículo)

- Alvarenga, G.C.; Sá, E. M. M.; Passos, M. R. L & Pinheiro, V.M.S.; (2000). **Papiloma vírus Humano e carcinogenese no colo do útero**. DST- J. Brasileiro Doenças sexualmente transmissíveis. 12 (1) : 28-38.
- Barráez Y. (2006). **Cobertura Del Programa De Prevención De Cáncer De Cuello Uterino En Comunidades Del Municipio Girardot, Estado Aragua**. Rev. Comunidad y Salud, Jul-Dic, Vol. 4, N° 2, Año 2006
- Becker Ejr, Edelweiss Mi, Nonnenmacher B & Bozzetti Mc. (2001).**Prevalence and epidemiologic correlates of atypical squamous cells of undetermined significance in women at low risk for cervical cancer**. Diagnostic Cytopathology, 24:276-282,
- Berek J, Hacker N. (1995). **Practical Gynecologic Oncology**. Second Edition. Ed Williams and Wilkins.
- Carvalho Jacira Nunes. (2001).**“ Mortalidade por Câncer de Colo Uterino no Estado do Pará, 1980 – 1997”** . Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública.
- Derchain SFM, Longatto Filho A , Syrjanen KJ (2005) **Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento**. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(7): 425-33
- Di Saia P, Creasman W. (1994).**Oncología Ginecológica Clínica** 4.a edición. De Mosby/Doyma.
- Disaia PJ, Creasman WT. (1999).**Clinical gynecologic oncology**. 5th ed. St. Louis: Mosby;
- Díaz-Amézquita E., Martínez de Larios N., Dragustinovis I (2006). **Correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de bajo y alto grado en cérvix**. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González 2006;7(2):54-58
- Eltabbakh Gh, Lipman Jn, Mount Sl, Morgan A. (2000). **Significance of atypical squamous cells of undetermined significance on ThinPrep Papanicolaou smears**. Gynecologic Oncology, 79:44-49,
- Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. **EUCAN: Cáncer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998**, version 5.0. IARC Cancer Base n.º 4. Lyon: IARC Press, 1999. [Consultado el 17/3/2003]. Disponible en: <http://wwwdep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>.
- Ferreira, Ilce. (2003). **Neoplasia Intra-epitelial cervical: Características epidemiológicas e evolutivas de uma coorte de mulheres referidas a um pólo de patologia cervical no rio de janeiro**. . Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública. ENSP.FIOCRUZ.

- Graterol S & Ivis J (2005). **Virus Del Papiloma Humano En Lesiones Intraepiteliales Escamosas (Lie) De Cuello Uterino.** Tipificación Y Ultraestructura. VIII Congreso Argentino de Virología. Buenos Aires, Argentina del 19 al 22 de septiembre 2005.
- Herrero et al., (1997). **Historia natural de neoplasia de cuello uterino en Costa Rica.** *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1(6).
- Herrera Eduardo; Torres Freire, Carlos Humberto (1997). **Prevalencia de lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. conocimientos, actitudes y prácticas en las mujeres residentes en el área de salud de Guamaní.** Quito; s.n; dic. 1997. 217 p. graf, tab. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=249627&indexSearch=ID>
- Herrera, Gustavo.(1997). **Papiloma virus humano y su asociación a lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino / Association of human papilloma virus and preneoplastic and neoplastic lesion of the uterine cervix.** [Ginecol. & obstet](#);43(2):111-5, ago.1997
- Holowaty P, Miller Ab, Rohan T, (1999). **Natural History of Displasia of the Uterine Cervix.** *J Natl Cancer Inst*; 91(3): 252-8
- Jerónimo J., Yara I., Chumbe O., Vega L. y Orderique L., (1998). **Citología cervical anormal; distribución por grupos etéreos.** *Ginecología y Obstetricia - Vol. 44 N°2* Julio
- Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. (1998). **Low grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. Long-term follow-up.** *Acta Cytol*; 42: 625-30.
- Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. (1998). **Low grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. Long-term follow-up.** *Acta Cytol*;42: 625-30.
- Mcindoe, W.A., Mclean, M.R., Jones, R.W., & Mullins, P.R. (1984). **The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix.** *Obstet. Gynecol.*, 64, 451-458.
- Melnikow, J., Nuovo, J., Willan, A.R., Chan, B.K., & Howell, L.P. (1998). **Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis.** *Obstet Gynecol.*, 92(4 Pt 2), 727-735.
- Mitchell, M.F., Hittelman, W.N., Hong, W.K., Lotan, R., & Schottenfeld, D. (1994). **The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 3, 619-626.
- Mitchell M, Tortolero-Lluna G, Wright T, Sarkar A, Richards Kortum R, Hong W, Schottenfeld D. (1996). **Cervical human papillomavirus infection an intraepithelial neoplasia: a review.** *J Natl Cancer Inst Monogr*; (21) 17-25.

- MSDS - Ministerio De Salud Y Desarrollo Social de Venezuela. (2001). **Anuario de mortalidad 2000**. Caracas, Venezuela. . [Documento en línea]. Disponible en: http://www.msds.gov.ve/msds/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm. [Consulta:2007, Febrero].
- MSDS - Ministerio De Salud Y Desarrollo Social de Venezuela. (2006) **Anuario de mortalidad 2005**. Caracas, Venezuela. [Documento en línea]. Disponible en: http://www.mpps.gov.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm. [Consulta:2007, Marzo].
- Manos Mm, Kinney Wk, Hurley Lb *Et Al.* – (1999). **Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results**. *The Journal of the American Medical Association*; 281:1605-1610,
- Claudino Nardelli Gustavo. Florianópolis, (2005). 33 p. **Monografía (Trabalho de Conclusão de Curso)** Universidade Federal de Santa Catarina Curso de Graduação em Medicina
- National Cancer Institute NCI (US). (2000) **Physician statement: cervical cancer** [online]. Available from: URL: http://cancer.med.upenn.edu/pdq_html/1/engl/100103-3.html#Stage_0
- Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM. (2001). **Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear**. *Lancet*; 358: 1782-83.
- Ortiz Serrano, Uribe C., Díaz L y Dangond Y, (2004). **Factores De Riesgo Para Cáncer De Cuello Uterino**. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 55 No.2 • 2004 • (146-160)*
- Ostör Ag: (1993). **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review**. *Int J Gynecol Pathol.*; 12: 186-92.
- Parkin, DM; Whelan, SL; Ferlay, J, Teppo, Li; Thomas DB. (2002). **Cancer incidence in five continents Lyon (France): IARC; (scientific publication;no 155)**.
- Parkin,DM & Bray, F, (2006),**The burden of HPV-related cancers and vaccine**. Vol.24,Sup 3, Aug. 511-525.
- PATH - Program For Appropriate Technology In Health. (2000). **“Natural History of Cervical Cancer: Even Infrequent Screening of Older Women Saves Lives.”** Cervical Cancer Prevention Fact Sheet.; noviembre.<http://www.path.org/files/cxca-factsheet-natural-history-SPAN.pdf>.
- Raffle AE, Alden B, Mackenzie EFD. (1995). **Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for?** *Lancet*; 345: 1469-73.

- Roberto Neto Alfredo, Ribalta Julisa Chamorro Lascasas, Focchi José, Baracat Edmund Chada. **Evaluation of the Methods Employed by the National Program of Uterine Cervical Cancer Control of the Brazilian Health Ministry.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [serial on the Internet]. 2001 May [cited 2007 Nov 07] ; 23(4): 209-215. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032001000400003&lng=en&nrm=iso. doi: 10.1590/S0100-72032001000400003
- Sánchez M, Sardá Roca M, Verdaguer Autonell Ma, De Sanjosé Llongueras S, Autonell Reixach J (2004). **Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino.** REV ESP PATOL 2004; Vol 37, n.º 4: 395-400
- Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. (2001). **Current approaches to cervical-cancer screening.** N Engl J Med;344(21):1603-7.
- Schiff, M.; Miller, J.; Masuk, M.; King, L. V. A.; Altobelli, K. K.; Wheeler, C. M & Becker, T. M.; (2000). **Contraceptive and reproductive risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in American Indian women.** International Journal of Epidemiology. 29: 983-998.
- Schmolling Y, Barquín JJ, Zapata A, Merino R, Rodríguez B, León E. (2002). **Anomalías citológicas de cérvix y lesiones precancerosas subsecuentes em un área sanitaria.** Aten Primaria; 29: 223-9.
- Syrjanen K, Mantyjärvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Parkkinen S, Yliskoski M, Saarikoski S, Castren. **Evolution of human papillomavirus infections in the uterine cervix during a long-term prospective follow-up.** Appl Pathol 1987; 5: 121-35.
- Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ, et al. (2001). **consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia.** Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):295-304.
- Walsh J., (1998). **Cervical Cancer: Developments in screening and evaluation of the abnormal Pap Smear.** WJM, Nov. Vol 169, No 5. 304-309.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (de la Disertación)

- Baldauf J.J & Ritter J., (1998). **Comparison of the risk of cytologic surveillance of women with atypical cells or low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature.** European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology, 76:193-199.
- Barráez Y. (2006). **Cobertura Del Programa De Prevención De Cáncer De Cuello Uterino En Comunidades Del Municipio Girardot, Estado Aragua.** Rev. Comunidad y Salud, Jul-Dic, Vol. 4, N° 2, Año 2006
- Berkhof, J; De Bruijne Mc; Zielinski Gd; Meijer Cj. (2005). **Natural History and screening model for risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands.** Int J Cancer. JUN 1; 115 (2): 268-275.
- Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., Sherman, M., Jansen, A.M., Peto, J., Schiffman, M.H., Moreno, V., Kurman, R., & Shah, K.V. (1995) **The IBSCC Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective.** J. Natl. Cancer. Inst., 78, 796-802.
- Brisson J, Morin C, Fortier M. (1994) **Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: Differences between low and high-grade lesions.** Am J Epidemiol; 140: 700-710. of cervix by in situ hybridization. Cancer Res 47: 649-653.
- Broders, A.C. (1932) **Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium.** J. Am. Med. Assoc., 99, 1670.
- CIIC - Centro Internacional De Investigaciones Sobre El Cáncer (2003). **La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes.** Sellors J.W. and Sankaranarayanan R. [Documento en línea]. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/colpocopyright.php?lang=3>. [Consulta: 2006, Noviembre].
- Calux, Nilciza Maria De Carvalho Tavares et al., (2001). **Angiogênese na Neoplasia Escamosa do Colo Uterino: Comparação entre dois Marcadores de Células Endoteliais.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, .
- Capote Negrín L. **Epidemiología del Cáncer de Cuello uterino en Venezuela. Registro central del Cáncer de la Dirección de Oncológica (MSAS).** Venezuela 1998, (Documento mimeografiado)
- Castañeda M. 2001. **El cáncer cervical como problema de salud pública en mujeres mexicanas y su relación con el virus de papiloma humano.** (Documento en línea). Disponible en: http://www.tdx.cesca.es/TESIS_UAB/AVAILABLE/TDX-1125105-175123//msci1de1.pdf .[Consulta: 2007, Febrero].

- Cox, JT. (1995) **Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus.** Baillieres. Clin Obstet Gynaecol, 9:1-37.
- Cox, J. T., Loritez A.T. & Schiffman M.H., (1995). **Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in training women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, 172:946-952.
- Cavalcanti S.M., Zardo, L.G., Passos M.R., & Oliveira L.H., (2000). **Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil.** The Journal of Infection, 40:80-87.
- Deacon J.M., Evans C.D., Yule R., Desai M., Binns W., Taylor C & Peto J., (2000). **Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort.** British Journal of Cancer;83:1565-1572
- Delgadillo B P (2003). **Cáncer Cervico-Uterino En El Departamento De León Durante El Período 1,999 – 2,002.** (Documento en línea). Disponible en: <http://www.minsa.gob.ni/enfermeria/PDF/122.pdf>. [Consulta: 2007, Febrero].
- Delgado_Rodriguez, M; Sillero-Arenas, M; Martin-Moreno, JM; Galvez-Vargas, R. (1992) **Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri: a meta-analysis.** Acta Obstr Gynecol Scand, 1992; 71:368-76.
- Dos Santos Is, Beral V. (1997).**Socio-economic differences in reproductive behaviour.** IARC Scientific Publications 138:285–308
- Ferenczy, A., & Franco, E. (2002) **Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia.** Lancet Oncol., 3, 11-16.
- Ferreira, Ilce. (2003). **Neoplasia Intraepitelial cervical: Características epidemiológicas e evolutivas de uma coorte de mulheres referidas a um pólo de patologia cervical no rio de janeiro.**
- Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: **Cáncer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998**, version 5.0. IARC Cancer Base n.º 4. Lyon: IARC Press, 1999. [Consultado el 17/3/2003]. Disponible en: <http://wwwdep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>.
- Fisher, S. G., (1994). **Epidemiology: A tool for the study of human papillomavirus Related carcinogenesis.** Intervirology. 370: 215-225.
- Franco, E.L., Rohan, T.E., & Villa, L.L. (1999). **Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer.** J. Natl. Cancer Inst., 91, 506-511.
- Fuchs, P.G. & Pfister, H., (1994). **Transcription of papillomavirus genomes.** Intervirology. 37:159-167.

- Garcia-Closas, R; CAstellsague, X; Bosch, X; Gonzalez, C.A. (2005) **The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence.** Int J Cancer 2005; 117:629-37.
- Gran, I. T.; Austin, H.; Stalberg, H., (1992). **Cigarette Smoking and the Incidence of cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III, and cancer of the cervix Uterine.** American Journal of Epidemiology. 135:341-346.
- Hellberg D y cols: (1994) **Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up.** Gynecol Oncol; 53: 148-51.
- Herrero, R., Schiffman, M.H., Bratti, C., Ildesheim, A., Balmaceda, I., Sherman, M.E., Greenberg, M., Cardenas, F., Gomez, V., Helgesen, K., Morales, J., Hutchinson, M., Mango, L., Alfaro, M., Potischman, N.W., Wacholder, S., Swanson, C., & Brinton, L.A. (1997) **Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste project.** Pan. Am. J. Public Health, 1, 362-375.
- Herrero, R. (1997) **Prevalence surveys of HPV infection in high- and low-incidence areas for cervical cancer.** In: International Agency for Research on Cancer-Biennial report 1996/1997. Lyon, France: IARC press, 68-69.
- Herrero et al., (1997). **Historia natural de neoplasia de cuello uterino en Costa Rica.** *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1(6).
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang Cj, Burk Rd. (1998). **Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women.** N Engl J Med; 338: 423-28.
- Ho GY, Burk R.D., Klein, S., Kadish, A.S., Chang, C.J., Palan, P., Baus, J., Tachezy, R., Lews, R., Rommey, S. (1995). **Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persitent cervical dysplasia.** Journal of National Cancer Institute. 87:1365-1371.
- Ho, G; Prabhudas, R; Palan, R; Basu, J; Seymour, L; Romeny, N et al. **Viral characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia.** Int J Cancer, 1998; 78:594-9.
- Holowaty P, Miller Ab, Rohan T, To (1999). **Natural History of Displasia of the Uterine Cervix.** J Natl Cancer Inst; 91(3): 252-8
- IARC - International Agency for Research on Cancer. Brinton L.,A. (1992). **Epidemiology of cervical câncer – overview.** Editors N. Muñoz, F.X. Bosch, K.V Shah and A. Meheus. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 3 –23.
- IARC - International Agency for Research on Cancer. Working Group. (1995). **Human papillomaviruses. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans.** Vol. 65. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

- Insinga R, J Dasbach E, Elbasha E, Liaw K & Barr E. (2007). **Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. Infectious Agents and Cancer** 2007, 2:15 <http://www.infectagentscancer.com/content/2/1/15>.
- Jastreboff AM, Cymet T. (2002). **Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy.** Postgrad Med J.;78:225-228.
- Kjaer, S.K.; van den Brule, A.J.C.; Svare, E.I., (1998). **Different risk factor patterns for high-grade and low-grade lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women.** *International Journal of Cancer.* 76:613-619.
- Kurman, R.J.; Solomon, D.(1994).**The BETHESDA System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy.** New York: Springer-Verlag,
- Lacruz Pelea C. (2003) **Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001).** VER. ESPAÑOLA DE PATOL; Vol 36, n.º 1: 5-10
- Lacruz Pelea C. (2003) **Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001).** VER. ESPAÑOLA DE PATOL; Vol 36, n.º 1: 5-10 (Peluffo M. **Revoluciones conceptuales en patología cervical.** Buenos Aires. Ascune Hnos, 1999).
- Lapin, G.A.; Derchain, Sophie F.M & Tambascia, Julia.; (2000). **Comparação entre a Colpocitologia Oncologic Colpocytology Collected in the Public Health and reference services in the Diagnostic of the severity of intraepithelial cervical lesion.** Revista Saúde Pública. 34 (2) : 120-5.
- Lazcano-Ponce Ec, Moss S, Alonso P, Salmeron J, Hernandez M. (1999). **Cervical cancer screening in developing countries : why is it ineffective? The case of Mexico.** Arch Med Res; 30: 240-250.
- Leeson S 2005. **The abnormal cervical smear.** (2005). Current Obstetrics & Gynaecology 15, 272–278.
- León Cruz, G; Bosques O.; Silveira M., (2004). **Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino.**
- Lethinen M., Dillner J.; Kmekt P.; Et Al., (1996). **Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: a nested case – control study.** BMJ 312: 537 – 539.
- Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. (1998). **Low grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. Long-term follow-up.** Acta Cytol;42: 625-30.
- Mcindoe, W.A., MCLEAN, M.R., JONES, R.W., & MULLINS, P.R. (1984) **The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix.** Obstet. Gynecol., 64, 451-458.

- Melnikow, J., Nuovo, J., Willan, A.R., Chan, B.K., & Howell, L.P. (1998) **Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis**. *Obstet Gynecol.*, 92(4 Pt 2), 727-735.
- MSDS - Ministerio De Salud Y Desarrollo Social De Venezuela (2001). **Anuario de mortalidad 2000**. Caracas, Venezuela. . [Documento en línea]. Disponible en: http://www.msds.gov.ve/msds/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm. [Consulta:2007, Febrero].
- MSDS - Ministerio De Salud Y Desarrollo Social De Venezuela.(2006) **Anuario de mortalidad 2005**. Caracas, Venezuela. [Documento en línea]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm. [Consulta:2007, Marzo].
- MSDS - Ministerio De Salud Y Desarrollo Social De Venezuela.(2007) **Anuario de mortalidad 2006**. Caracas, Venezuela. [Documento en línea]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm. [Consulta:2008, Febrero].
- MSDS - Ministerio De Salud Y Desarrollo Social De Venezuela.(2004). **Norma oficial para la atención integral de la salud sexual y reproductiva. 2003**. Caracas, Venezuela. [Documento en línea]. Disponible en: http://venezuela.unfpa.org/documentos/ssr_norma_Inicio.pdf. [Consulta:2006, Octubre].
- Mitchell, M.F., Hittelman, W.N., Hong, W.K., Lotan, R., & Schottenfeld, D. (1994) **The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers**. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 3, 619-626.
- Moscicki Ab; Shiboski S; Hills N; Powell K; Jay N; Hanson En; Susanna Miller; Clayton L; Farhat S; Broering J; Darragh T; Palefsky J. (2001) **Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females**. *JAMA* 285: 2995-3002
- Morales E. (2005). **Manejo De La Neoplasia Intraepitelial Cervical Em Mujeres Embarazadas Atendidas En El Hospital Bertha Calderon Roque Del 1ro De Enero De 1999 Al 30 De Noviembre Del 2004**. (Documento en línea). Disponible en: http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full_text/gineco_obstetricia/update/NEOPLASIA%20INTRAEPITELIAL%20CERVICAL.pdf .(Consulat: 2007, Febrero)
- Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi M. (2002). **Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the LARC multicentric case-control study**. *Lancet*.;359:1085-92.
- Muñoz, N., Bosch. F. X. (1997). **Human papillomavirus and cervical cancer: Epidemiological evidence**. *Salud Publica Mex.* 39(4): 274 – 282.

- Muñoz N, Nubia Y Bosch, Xavier; (1997). **“Cervical cancer and Human Papillomavirus: Epidemiological Evidence and Perspectives for Prevention”**. Salud Pública Mex. 39
- Muñoz N, Franceschi S; Bosetti C; Moreno V; Herrero R; Smith Js; Shah Kv; Meijer Cl; Bosch Fx; (2002) **International Agency for Research on Câncer. Multicentric Cervical Câncer Study Group. Role of parity and human papillovirus in cervical câncer: The IARC multicentric case-control study**. Lancet.;359(9312):518-527.
- Murphy, F.A.; Kingsbury, D., (1990). **Virus Taxonomy; in: Virology** (FILDS, B.N.;KNIPE,DM.) pp. 9 –35, New York: Ed. Raven.
- Nagai, Y.;Maehama, T.; Asato, T.; Kanasaua, K., (2000). **Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN III: Is it an alarm for disease recurrence?**. Gynecologic Oncology. 79:294-299.
- Nasiell K y cols: (1986). **Behavior of mild cervical displasia during long-term follow-up**. Obstet Gynecol; 67:665-9.
- Ndisang D, Budhram-Mahadeo V, Latchman Ds. (1999)**The Brn-3^a transcription factor plays a critical role in regulating human papilloma virus gene expression and determining the growth characteristics of cervical cancer cells**. J Biol Chem; 274: 28521- 28527.
- Nobbenhuis Mae, Helmerhorst Tjm, Van Den Brule Ajc, Rozendaal L, Voorhorst Fj, Bezemer Pd, Verheijen Rhm, Meijer Cjlm. (2001). **Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear**. Lancet; 358: 1782-83.
- Nobbenhuis Ma, et al. (1999). **Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study**. [Lancet](#). Jul 3;354(9172):20-5
- OPS – Organización Panamericana de la Salud. (2004) **Análisis Situacional del Cáncer Cervical en Latino America y el Caribe**. (Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin DM): Globocan (2000): **Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. IARC Press, Lyon, France, 2001
- OPS - OMS Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud.. **Análisis Preliminar De La Situación De Salud De Venezuela. 2000**. <http://www.ops-oms.org.ve/site/venezuela/ven-sit-salud-nuevo.htm>
- OPS. Organización Panamericana de la Salud (2004). **Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe**. Texto preparado por Merle J. Lewis, Dr. PH.
- OMS. (1988). **Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines**. Geneva.

- Ostör Ag: (1993). **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review.** Int J Gynecol Pathol.; 12: 186-92.
- Palefsky, JM; Holly, EA; **Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer.** Cancer Epidemiology biomarkers Prev, 1995; 4:415-28.
- Pater, MM; Mittal, R; Pater, A. **Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses.** Trends Microbiol, 1994; 2:229-34.
- Parazinini F; Chatenoud L; La Vecchia; Negri E; Franceschi S; Bolis G; (1998). **Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women.** Br J Cancer.;77(5):838-841.
- Parkin, D.M., Pisani, P. Y Ferlay, J. **“Globocan: Cancer Incidence and Mortality in 1990.”** International Agency for Research on Cancer. <http://wwwdep.iarc.fr/dataava/globocan/globoJava.html>
- Parkin, DM; Whelan, SL; Ferlay, J, Teppo, Li; Thomas DB. (2002). **Cancer incidence in five continents Lyon (France): IARC;** (scientific publication;no 155).
- Parkin,DM & Bray, F, (2006), **The burden of HPV-related cancers and vaccine.** Vol.24,Sup 3, Aug. 511-525.
- PATH - Program For Appropriate Technology In Health (2000). **“Natural History of Cervical Cancer: Even Infrequent Screening of Older Women Saves Lives.”** Cervical Cancer Prevention Fact Sheet.; noviembre.<http://www.path.org/files/cxca-factsheet-natural-history-SPAN.pdf>.
- Potischman, N; Brinton, LA; **Nutrition and cervical neoplasia.** Cancer Causes and Control, 1996; 7:113-26.
- Reagan, J.W., Seidermann, I.L., & Saracusa, Y. (1953) **The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix.** Cancer, 6, 224-235.
- Richardson, H; Abrahamowicz, A; Tellier, PP; Kelsall, G; Berger, R de; Ferenczy, A et al. **Modifiable risk factors associated with clearance of type –specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 1149-56.
- Richart, R.M. (1968) **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia.** Clin. Obstet. Gynecol., 5, 748-784.
- Richart, R.M. (1990) **A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia.** Obstet. Gynecol., 75, 131-133.

- Rincon Aranho, H.; Rosales, R.; Mora, N.; Rodriguez-Castaneda, A.; Rosales, C., (2003). R-ras promoters tumor growth of cervical epithelial cells. *Cáncer*. 97 (3):575-585.
- Robertson J.H., Woodend B. & Elliot H., (1994). **Cytological changes preceding cervical câncer**. *Journal of Clinical Pathology*; 47:278-279.
- Rodríguez, H., & Surga R, B. (2000). **Cáncer de cuello uterino en el Registro regional de tumores del Estado Sucre en el Período 1979 – 1993**. *Revista Obstet Ginecol Venez*. 60(1):31-34
- Ruiz., H, (1997). **Factores Predictivos en el diagnóstico y la evolución de las Neoplasias Cervicales Intraepiteliales**. [Documento en línea]. Disponible en: <http://descargas.cervantesvirtual.com/servlet/SirveObras/public/23587396543414962965679/005092.pdf>. [Consulta: 2007, Febrero].
- Sánchez, Hernández J. A; Huerta, M ; Rivera T. J. A.; Pérez M. R. (2005). **Infección por VPH y cáncer cervicouterino**. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 52, Núm. 4, pp 222-233 Octubre - Diciembre, 2005
- Sánchez M, Sardá Roca M, Verdaguer Autoneil Ma, De Sanjosé Llongueras S, Autoneil Reixach J (2004). **Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino**. *REV ESP PATOL* 2004; Vol 37, n.º 4: 395-400
- San José, S.; Santamaría, M.; Ruiz, P.A.; Aristizabai, N.; Guerrero, E.; Castellsagué, X.; Bosch, F. X., (1992). **HPV types in woman with normal cervical cytology**. In: **The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus** (Muñoz, N.; Bosch, F.X.; Shah, K.V.; Meheus, A.) Paris: Lyon, IARC.
- Schiffman M, Philip E Castle, Jeronimo, J; Rodriguez A, Wacholder S. (2007). **Human papillomavirus and cervical câncer**. *Lancet* 2007; 370: 890–907
- Schiffman, M.H., Brinton, L.A., Devesa, S.S., & Fraumeni, J.F. Jr. (1996) **Cervical cancer**. In: Schottenfeld, D., & Fraumeni, J.F., Jr (Eds). **Cancer epidemiology and prevention**. New York: Oxford University Press, 1090-116
- Schiffman, MH; Haley, NJ; Felton, JS; Andrews, AW; KAslow, RA; Lancaster, WD et al. **Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix**. *Cancer Res*, 1987; 47:3886-88
- Suceces, María & Paneccasio, Ana. **Lesión intraepitelial cervical asociada a virus papiloma humano**. *Rev Obstet Ginecol Venez*, jun. 2001, vol.61, no.2, p.101-107. ISSN 0048-7732.
- Sedjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S, et al. (2002). **Vitamin A, carotenoids and risk of persistent oncogenic human papilloma infection**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*;11(9):876-84.
- Sellers, J.W., Mahony, J.B., Kaczorowski, J., Lytwyn, A., Bangura, H., Chong, S., Lorincz, A., Dalby, D.M., Janjusevic, V., & Keller, J.L., FOR THE SURVEY OF HPV IN

- ONTARIO WOMEN (SHOW) GROUP. (2000) **Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada.** CMAJ, 163, 503-508.
- Serman, Felipe. (2002) **Cáncer Cervicouterino: Epidemiología, Historia Natural Y Rol Del Virus Papiloma Humano: Perspectivas En Prevencion Y Tratamiento.** *Rev. chil. obstet. ginecol.*, , vol.67, no.4, p.318-323. ISSN 0717-7526.
- Serman, Felipe. **Cáncer Cervicouterino: Epidemiología, Historia Natural Y Rol Del Virus Papiloma Humano: Perspectivas En Prevencion Y Tratamiento.** *Rev. chil. obstet. ginecol.*, (2002), vol.67, no.4, p.318-323. ISSN 0717-7526 (Nasiell K y cols: **Behavior of mild cervical displasia during long-term follow-up.** *Obstet Gynecol* 1986; 67:665-9.)
- Serman, Felipe. **Cáncer Cervicouterino: Epidemiología, Historia Natural Y Rol Del Virus Papiloma Humano: Perspectivas En Prevencion Y Tratamiento.** *Rev. chil. obstet. ginecol.*, (2002), vol.67, no.4, p.318-323. ISSN 0717-7526. Hellberg D y cols: **Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up.** *Gynecol Oncol* 1994; 53: 148-51.
- Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Chitnarong K, et al. (2002). **Dietary risk factors for invasive and *in situ* cervical carcinoma in Bangkok, Thailand.** *Cancer Causes Control.*;13(8):691-9.
- Shlegel R. (1990). **Papillomaviruses and human cáncer.** *Seminars Virology.* 297 – 306.
- S.E.G.O - Sociedad Española De Ginecología Y Obstetrícia. (2002). Documento de Consenso. **La Infección por Papilomavirus.** *Coordinación técnica y editorial: Meditex, Grupo Saned.* SV 461-L-CM. Depósito Legal: M-35643-1998. SSN: 1138-6185
- Stanbrigde C.M, Suleman B.A., Persad R.V. & El-Khatib S., (1992). **Cervical smear review in women developing cervical carcinoma.** *International Journal of Gynecologic Cancer*; 2:92-100.
- Suárez, B.,& Koifman R.J., (2007) **Analisis de la Mortalidad de Cáncer de Cuello Uterino en Venezuela (1995- 2004).** Congreso Internacional de Cáncer, Brasil, Rio de Janeiro..
- Syrjanen K, Mantyjarvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Parkkinen S, Yliskoski M, Saarikoski S, Castren. (1987). **Evolution of human papillomavirus infections in the uterine cervix during a long-term prospective follow-up.** *Appl Pathol*; 5: 121-35.
- Tapia C, Sandoval Rj, Garcia Ga, Durán A. (1998).**Cáncer cervicouterino: Factores de riesgo y alteraciones asociadas en mujeres del estado de Guerrero.** *Rev Ins Nal Cancerol Mex*; 44: 19-27.
- Torriente B, Martínez Rv. (2002). **Aplicación del Interferón en el tratamiento de la infección por virus del papiloma humano.** *Rev Cub Obstet Ginecol*; 28: 15-20.

- Thuler, L. C. S.; Mendonça, G. A. E. S. (2005). **Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras.** *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, v. 27, n. 11, p. 656-661,
- Van Driel WJ, Kenter GG, Fleuren GJ, Melief CJM, Trimbos BJ. (1999). **Inmunotherapeutic strategies for cervical squamous carcinoma.** *Current Therapeutic Issues in Gynecologic Cancer*;13(1):259-271.
- Vega F; Alfonso J F; Rodríguez R; Rodríguez T. (1999). **Estudio De Algunos Factores Epidemiológicos En Pacientes Con Citologías Anormales.** *Rev Cubana Obstet Ginecol* 25(3):181-9
- Walboomers, J.M.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V., Snijders, P.J., Peto, J., Meijer, C.J., & Munoz, N. (1999) **Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.** *J. Pathol.*, 189, 12-19.
- William, J. (1888) **Cáncer of the uterus: Harveian lectures for 1886.** HK Lewis, London.
- Winkelstein Jr., W., (1990). Smoking and cervical cancer – Current Status: A Review. *American Journal of Epidemiology*. 131:945-957.
- Woodman Cb, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason Tp, Young Ls. (2001). **Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study.** *Lancet*; 357: 1831-36.

ANEXOS

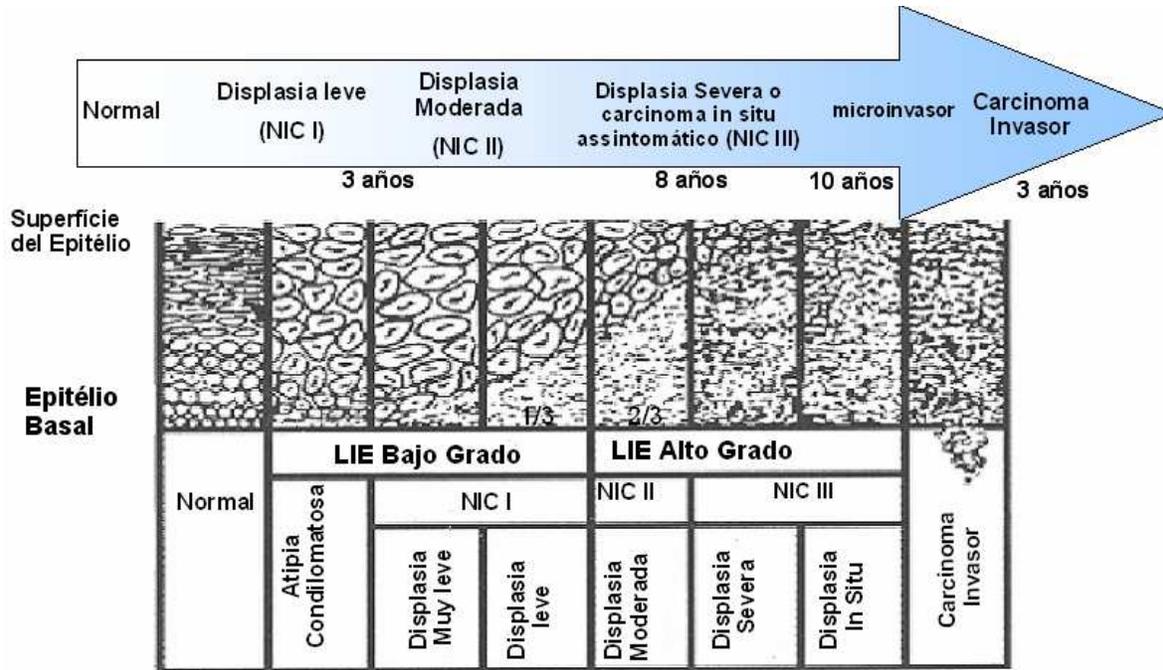
ANEXO 1

Histórico de la clasificación de las lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero

Papanicolaou 1942	OMS (1952–1973)	Richart 1967	Bethesda 1988	Bethesda 2001
Clase I	Normal	Normal	Dentro de límites normales	Negativo
Clase II	Atipias	Atipias	ASCUS y AGUS	ASCUS y *AGC
Clase III	Displasia leve	Infección por HPV (Condiloma) NIC I	LIE de Bajo Grado (LIEBG) (Infección por VPH e NIC I)	LIE de bajo grado LSIL (Infección por VPH y NIC I)
	Displasia moderada	NIC II	LIE de Alto Grado (LIEAG) (NIC II, NIC III y Carcinoma in situ)	LIE de alto grado HSIL (NIC II, NIC III y Carcinoma in situ)
Clase IV	Displasia severa o grave Carcinoma in situ	NIC III		
Clase V	Carcinoma escamoso invasor	Carcinoma escamoso invasor	Carcinoma invasor de células escamosas	Carcinoma invasor de células escamosas

ANEXO 2.

Historia natural de la enfermedad y clasificación de las lesiones del do Cuello de Útero



Fuente: <http://www.ccss.sa.cr/germed/dnc/document/ncervix.pdf>

