

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

**FACTORES DE RIESGO PARA LESIONES PREMALIGNAS DE
CERVIX**

AUTORA: DELGADO TORRES, MARÍA KATHY

ASESOR: HASHIMOTO PACHECO, HUMBERTO

TRUJILLO – PERÚ

2020

MIEMBROS DEL JURADO

.....
Dr. LOZADA CACEDA, JORGE
PRESIDENTE

.....
Dr. PELAEZ RODRIGUEZ, RAVELO
SECRETARIO

.....
Dr. CASTAÑEDA CUBA, LUIS
VOCAL

DEDICATORIA

A mis padres; quienes son luz y guía en mi camino. Por enseñarme a volar y dejarme hacerlo sola, por celebrar mis triunfos y acompañarme en mis caídas, por ser siempre mi puerto seguro.

A mis abuelos; por acogerme y brindarme un hogar, por apoyarme cada día y alimentarme cada domingo; por iluminarme desde el cielo cuando su luz se apagó en la tierra. A todos ustedes, por alimentar mi alma con su amor y paciencia.

A mis hermanos; por ser mi ejemplo, por abrir camino y trazarme el sendero y por ser mi motivación para hacer del mundo un lugar mejor, para él.

A XXX, por todos estos años de amor, apoyo y compañerismo. Por ser el amor de mi vida y mi mejor amigo.

AGRADECIMIENTO

A mi familia, por el apoyo económico y emocional que recibí incondicionalmente durante todos estos años de estudio y en el desarrollo de esta tesis.

A mi asesor, por los conocimientos impartidos, por su apoyo y su sabio consejo para el desarrollo de este trabajo.

A todos los increíbles profesionales de la salud que en trabajan, por recibirme con una sonrisa y tenderme siempre una mano amiga.

A todos los pacientes evaluados en este estudio y todos los que conocí a lo largo de mi carrera, en quienes he tenido el honor de aprender que la Medicina es mucho más que tratar una enfermedad. ¡Vivir para servir! Gracias a todos y cada uno de ustedes.

ÍNDICE

Resumen.....	01
Abstract	02
Introducción.....	03
Material y Métodos.....	12
Resultados.....	23
Discusión.....	29
Conclusiones.....	31
Recomendaciones.....	31
Referencias bibliográficas.....	32
Anexos.....	37

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores de riesgo, asociados a la presencia de lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo, entre los años 2014-2017.

Material y Métodos: Se desarrolló un estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles en 394 pacientes atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2017. Para la evaluación de la independencia entre las variables factores de riesgo y lesiones premalignas de cérvix se utilizó la prueba de Chi Cuadrado de Pearson, considerándose significancia estadística para un valor $p < 0,05$ y riesgo para un Odds ratio > 1 . Además se realizó el análisis multivariado a través de la prueba de regresión logística, identificándose la influencia de cada variable interviniente y la variable exposición con la variable resultado en un contexto más sistemático e integrado, con un mejor control de sesgos, y a través de este se corroboraron los hallazgos observados en el análisis bivariado. **Resultados:** El promedio de edad fue de 34,42 años, la mayoría de las pacientes inició su vida sexual antes de los 19 años, reportando en más del 50 % el haber tenido más de 1 pareja sexual. El análisis bivariado y multivariado evidenciaron que el número de parejas sexuales ≥ 2 , el inicio de relaciones sexuales a edad < 19 años, ser > 35 años de edad y la paridad son factores de riesgo para lesiones premalignas de cérvix. **Conclusión:** El número de parejas sexuales ≥ 2 , el inicio de relaciones sexuales a edad < 19 años, ser > 35 años de edad y la multiparidad son factores de riesgo para lesiones premalignas de cérvix.

Palabras Clave: factores de riesgo, lesiones premalignas, cérvix.

ABSTRACT

Objective: identify the risk factors associated with the presence of premalignant lesions of the cervix in patients treated at the Hospital Belén de Trujillo, between 2014-2017.

Material and Methods: A retrospective, observational, analytical study of cases and controls was developed in 378 patients treated in the Gynecology and Obstetrics service of the Hospital Belén de Trujillo during the period 2014 - 2017. For the evaluation of the independence between the variables risk factors and premalignant lesions of the cervix, the Pearson Chi Square test was used, considering statistical significance for a p value < 0,05 and risk for an Odds ratio > 1. In addition, multivariate analysis was performed through the test of Logistic regression, identifying the influence of each intervening variable and the exposure variable with the result variable in a more systematic and integrated context, with better bias control, and through this the findings observed in the bivariate analysis were corroborated. **Results:** The average age was 34.42 years, the majority of patients began their sexual life before age 19, reporting in more than 50% having had more than 1 sexual partner. The bivariate and multivariate analysis showed that the number of sexual partners ≥ 2 , the beginning of sexual relations at age <19 years, being > 35 years of age and parity are risk factors for premalignant lesions of the cervix. **Conclusion:** The number of sexual partners ≥ 2 , the beginning of sexual relations at age <19 years, being > 35 years of age and multiparity are risk factors for premalignant lesions of the cervix.

Keywords: risk factors, premalignant lesions, cervix.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco teórico

Las lesiones pre malignas se definen como cambios en las células de las capas superficiales del cuello uterino, secundarias a la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH), que suelen desaparecer espontáneamente o con tratamiento. A estas lesiones se les conoce también con los nombres de: displasia, lesión intraepitelial, neoplasia intraepitelial o carcinoma in situ (1).

Previamente a la aparición de un cáncer cérvico uterino, mediante una prueba citológica o frotis de Papanicolau, podemos observar la alteración de las células normales del cuello uterino, lo cual se denomina displasia. La displasia recibe diferentes nombres según el lugar donde se origine. Si se origina en el epitelio escamoso exocervical, se denomina *displasia queratinizante*, la originada en el epitelio metaplásico, se denomina *displasia no queratinizante* o *metaplásica*. Las displasias se localizan con mayor frecuencia en la zona escamo-columnar (2,3).

El término Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), creado por Richard y colaboradores en el año 1973, fue definido como un “espectro de condiciones que se inicia con alteraciones epiteliales bien diferenciadas, tradicionalmente llamadas *displasia mínima* y que termina convirtiéndose en carcinoma micro invasor”. Histológicamente se caracteriza por anormalidades cito nucleares, pérdida de maduración y orientación celular, aumento y anormalidad de la mitosis. Incluye, además, todas las formas de lesiones pre malignas de cáncer cervical. Así, el NIC I abarca a una *displasia leve*, el NIC II corresponde a una *displasia moderada*, y el NIC III es equivalente a *displasia severa* y *carcinoma in situ* (4,5).

El Instituto de Cáncer Nacional, en el año 1988, propuso el Sistema Bethesda donde clasifica a las lesiones intraepiteliales en (1):

- **Lesiones intraepiteliales de bajo grado:**
 - *Neoplasia Intraepitelial Cervical – NIC I:* alteración de las células de las capas del tercio externo del cérvix.

- **Lesiones intraepiteliales de alto grado:**

- *Neoplasia Intraepitelial Cervical – NIC II:* alteración de las células de los dos tercios externos del cérvix.
- *Neoplasia Intraepitelial Cervical – NIC III (Cáncer In Situ):* la alteración de las células escamosas estratificadas abarca el tercio interno del cuello uterino y atraviesa la membrana basal (*Cáncer In Situ*).

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado regresionan espontáneamente en un 60 %, alrededor del 30 % persisten, mientras que el 10 % progresan a lesión de alto grado (NIC III), y el 1 % evoluciona a cáncer infiltrante (6).

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar lesiones premalignas de cuello uterino se encuentran; infecciones de transmisión sexual (ITS), el inicio precoz de las relaciones sexuales, promiscuidad de ambos cónyuges, infección por virus de papiloma humano (VPH), la multiparidad, tabaquismo, la dieta y bajo nivel socioeconómico (11).

Las lesiones premalignas del cuello uterino tienen un comportamiento similar a una ITS, es decir, necesitan de una infección previa y la susceptibilidad genética del huésped para poder desarrollarse. (12)

La ITS más frecuente es la infección por VPH. Afectando aproximadamente al 20-30% de mujeres entre 16 a 29 años de edad. Esta infección es el principal factor de riesgo asociado a lesiones premalignas de cuello uterino. El VPH afecta piel, mucosa genital, altera células escamosas del cuello uterino. Se presenta como infección asintomática o asociada a neoplasias benignas o malignas. El diagnóstico se realiza mediante el examen citológico Papanicolau, biopsia cuello uterino. (13,14,15,16,17).

El VPH tiene distintos serotipos, de los cuales los serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, son considerados de alto riesgo. El serotipo 16 es el más relacionado con infecciones persistentes y que tienden a progresar a una neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC III) o peor (18,19). Las mujeres con lesiones premalignas que tienen VPH de alto riesgo tienen 37 veces más de probabilidad de que progrese

a lesiones cancerígenas. El VPH presenta oncogenes que van a suprimir la respuesta contra el daño de las proteínas reguladoras de células (P53), alterando la correcta apoptosis de las células dañadas. Si se logra erradicar las células dañadas por los mecanismos de defensa del organismo, se considera que después de 14 años es posible que aparezca una neo infección que nos conduzca a neoplasias primarias (20).

El inicio temprano de las relaciones sexuales es un factor de riesgo para la aparición de las lesiones pre malignas de cuello uterino, por lo que en las mujeres que inician su actividad sexual antes de los 20 años, y en mayor porcentaje en las que inician antes de los 18 años; la probabilidad de desarrollar lesiones premalignas es mayor. La edad de la primera relación sexual está relacionada a un mayor número de parejas sexuales, y, por lo tanto, a una mayor exposición y susceptibilidad a agentes infecciosos por la inmadurez de los tejidos cervicouterinos. Si el inicio de las relaciones sexuales es antes de los 17 años, tiene 2,4 veces más riesgo de presentar lesiones premalignas (20,21,22).

Los antecedentes de la historia sexual del compañero, así como el inicio de sus relaciones sexuales, promiscuidad, antecedente de cáncer de pene o parejas con neoplasia cervical, son tan importantes como la vida sexual de la mujer, ya que está expuesta a contagiarse de enfermedades venéreas y mayor riesgo de presentar lesiones premalignas (23,24).

La inmunosupresión del embarazo y los cambios hormonales aumentan en 80 % el riesgo de desarrollar lesiones premalignas en mujeres con más de dos hijos, y este riesgo va aumentando con la cantidad de hijos que va teniendo la mujer. Las mujeres con partos antes de los 22 años tienen 4 veces mayor riesgo, y si los partos son vaginales aumentan en 70 % el riesgo de presentar lesiones premalignas comparadas con las que tuvieron partos por cesárea (23,24).

El tabaquismo causa un daño molecular en el ADN del tejido cervicouterino y altera el moco cervical afectando la respuesta inmune humoral y celular, reduciendo las citoquinas, natural killer,

inmunoglobulinas, aumentando al doble el riesgo de presentar lesiones premalignas en mujeres fumadoras, por lo que se considera factor de riesgo debido a que se relaciona directamente con la aparición de las lesiones pre invasoras (25,26, 27).

El uso prolongado de los anticonceptivos orales aumenta el riesgo de presentar lesiones premalignas; este riesgo aumenta 4 veces en mujeres que consumieron estos anticonceptivos por más de 10 años. Sin embargo, las mujeres que consumen estos anticonceptivos orales por menos de 5 años presentan el mismo riesgo que aquellas que nunca los han consumido (28).

1.2. Antecedentes

Herrera G, et al (1999): En su estudio “Lesiones preneoplásicas de cuello uterino en mujeres menores de 30 años”, un estudio multicéntrico comparativo, analítico y transversal, realizado durante febrero 1994 y agosto 1998, en dos hospitales en Arequipa-Perú. Se evaluó a 882 pacientes usando citología y colposcopia. De éstas, a 179 pacientes (29.9 % del total) se les realizó biopsia, de los cuales el 76 % (136 pacientes) tuvieron como resultado lesión intraepitelial (el 50.8 %, es decir 69 pacientes, fueron LIE alto grado). El 41.9 % de las pacientes (28.9 mujeres) con LEI fueron menores de 30 años, de éstas el 73.7 % (21.3 mujeres) tuvieron relaciones sexuales antes de los 18 años, 64.9 % (13.8 mujeres) tuvieron dos o más parejas sexuales, 71.9 % (9.9 mujeres) eran nulíparas o primíparas, y el 54.4 %, o sea 5.4 mujeres presentaron infección por virus papiloma (29).

Salas U, et al (2006): En su estudio “Prevalencia de displasia y cáncer cervicouterino y factores asociados, realizado en el Hospital Central de Chihuahua, México”, incluyó a 2602 mujeres que se realizaron Papanicolau en el año 2004, de las cuales el 5,46 % (142.07 pacientes) se reportaron como casos positivos para cáncer cervicouterino y de éstos, los más frecuentes fueron el NIC I (90.1 %). El principal factor de riesgo

detectado fue tener múltiples parejas sexuales, así como iniciar una vida sexual activa antes de los 18 años, el tabaquismo y antecedentes de infecciones de transmisión sexual (30).

Martínez Y, et al (2006): En su estudio “Manejo de las adolescentes con neoplasia intraepitelial cervical”, en el período comprendido entre enero del 2003 y mayo del 2005, en el cual se estudió a 144 pacientes, el investigador encontró que 32 pacientes presentaron neoplasia intraepitelial, en el cual refiere que los factores de riesgo para NIC fueron el inicio de relación sexual coital a temprana edad y el número de parejas sexuales, entre 2-3 (31).

Romero I, et al (2009): En su estudio “Lesiones pre malignas y malignas de cérvix en adolescentes y mujeres jóvenes, realizado en la Clínica Maternidad Rafael Calvo, Cartagena”, en el período de enero 2007 a febrero 2008, incluyó el estudio de 136 historias clínicas de pacientes atendidas en el Servicio de Patología Cervical, cuyas edades fueron de 14 a 24 años, en el cual encontró que el 36 % de las pacientes tenían imágenes sugestivas de lesiones pre malignas o malignas (29.4 % LEI bajo grado, 5.9 % LEI alto grado, 0.7 % cáncer invasivo). En pacientes con LEI alto grado y cáncer se observó con mayor frecuencia que el inicio de la vida sexual fue antes de los 16 años y que tuvo más de un compañero sexual (33).

Zaldivar M, et al (2012): En su estudio “Comportamiento de la neoplasia intraepitelial cervical en pacientes atendidos en la Policlínica de Antilla, Holguín”, en el período de enero a diciembre 2010. Se trató de un estudio de serie de casos, de los cuales se seleccionaron a 46 pacientes de manera aleatoria simple que asistieron a la Consulta de Patología de Cuello, de las cuales un 58.7 % presentaron NIC I. Se encontró que el mayor número de casos presentaron edades entre 30-34 años (23.9 %), con menarquia normal (78.2 %), e iniciaron precozmente su vida sexual (91.4 %) (34).

Memiah P. (2012): Un estudio transversal, con el objetivo de evaluar la prevalencia e identificar factores de riesgo asociados para lesiones pre

malignas de cáncer cervical entre las mujeres infectadas por el VIH en entornos con recursos limitados en Kenia. Se estudió las 715 mujeres VIH-positivas que asistieron a la clínica entre junio de 2009 y diciembre de 2010. Las mujeres cuyo recuento actual de células CD4 fue menor que 200, eran 1,6 veces más propensas a tener lesiones pre malignas que aquellas pacientes con células CD4 por encima de 200 en su recuento actual [odds ratios crudos (COR) = 1,61, IC del 95 % (1,02 a 2,53)]. Las pacientes que no recibían TARGA eran 2,2 veces más propensas a tener lesiones cervicales premalignas que aquellas pacientes en tratamiento antirretroviral [odds ratios crudo (COR) = 2,23, IC del 95 % (1,29 a 3,86)] (35).

Garthey J. et al (2014): En una cohorte de mujeres VIH-seropositivos con seguimiento semi - anual, se realizó un estudio de casos y controles de los niveles de ARN del VIH del tracto genital y su relación con la incidencia de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado sub - clasificado como grave (HSIL grave). Los sujetos control (n = 130) fueron emparejados individualmente 2:1 a incidente casos HSIL graves (n = 66). El riesgo de HSIL grave se asoció con niveles de ARN del VIH del tracto genital (odds ratio comparando VIH ARN \geq la mediana entre las mujeres con niveles detectables frente a indetectable [OR VL] 2,96; IC del 95%: 0,99 a 8,84; PAG la tendencia = 0,03). Sin embargo, esta asociación se convirtió en no significativa (P la tendencia = 0,51) tras el ajuste para los niveles de ARN de VIH en plasma. Estos datos prospectivos sugieren que los niveles de ARN del VIH tracto genital no son un factor pronóstico independiente de pre cáncer de cuello uterino en las mujeres seropositivas al VIH, pero dejan abierta la posibilidad de que puedan influir modestamente la infección por VPH, una etapa temprana de tumorigénesis cervical (36).

Monsonego J. et al (2015): En un ensayo clínico, el objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH-AR en una población de cribado de rutina de cuello de útero en EE.UU, en mujeres \geq 25 años, para determinar el riesgo de NIC3 asociado con cada genotipo, para proporcionar datos para evaluar el impacto potencial de la

genotipificación de las estrategias de cribado. Un total de 40,901 mujeres ≥ 25 años de edad fueron tamizadas con citología de base líquida y prueba de VPH en el ATHENA. VPH16 era el genotipo más frecuente en todos los grupos de edad, que van desde 3,5 % a 0,8 % en las mujeres de 25 - 29 años y ≥ 50 años, respectivamente. Los siguientes genotipos más prevalentes fueron VPH52, VPH31 y VPH18. En la población general, el VPH16 fue el de mayor riesgo absoluto de \geq NIC3 tanto en mujeres de 25 a 29 años de edad y ≥ 30 años (14,2 % y 15,1 %, respectivamente); seguido de VPH31 (8,0 % y 7,9 %), VPH52 (6,7 % y 4,4 %) y VPH18 (2,7 % y 9,0 %). El porcentaje de positividad se incrementó notablemente con la progresión de la enfermedad de VPH16 y VPH18, que fueron responsables de 45,6 % y el 8,4 % de \geq NIC3, respectivamente. El VPH 18 fue responsable del 50 % de adenocarcinoma in situ y 50 % de casos de cáncer invasivo (37).

Xue Z, et al (2017): En su estudio “Distribución y atribución del genotipo del virus del papiloma humano de alto riesgo de cáncer de cuello uterino y lesiones pre cancerosas en una población rural de China”, el cual fue realizado en un total 1274 mujeres en el año 2014, encontrando como resultados que 1199 mujeres (94,1 %) eran patológicamente normales, 40 (3,1 %) tenían NIC1 y 35 (2,7 %) tenían NIC2. Se estudió los siguientes factores de riesgo: 50 años para la edad, 15 años como edad temprana para la menarquía y 20 años como edad temprana para la primera relación sexual, con los cuales no se observaron correlaciones significativas con la gravedad de la lesión cervical (39).

Teame H. et al (2018): En un estudio de casos y controles realizado en Etiopia con el propósito de identificar los factores asociados con la lesión pre maligna del cuello uterino con el fin de informar y fortalecer los programas de prevención del cáncer de cuello uterino y de control existentes en el país. Las participantes fueron mujeres sexualmente activas de entre 21 y 49 años que habían sido objeto de análisis por lesión pre maligna del cuello uterino. Los casos (120) fueron pacientes con inspección visual con ácido acético positiva con lesiones acetoblanco alrededor de la unión escamoso del cuello uterino. Los controles (240)

fueron mujeres con inspección visual con ácido acético negativo. Las mujeres en el grupo de edad de 40-49 años eran dos veces más propensas a tener lesiones premalignas del cuello uterino que las que tuvieron entre 30-39 años (odds ratio ajustada = 2,40, IC del 95% (1,27-4,54)). Las mujeres que tenían un historial de enfermedades de transmisión sexual eran tres veces más propensas a tener lesiones premalignas del cuello uterino que aquellas que no lo hicieron (odds ratio ajustada = 3,20, IC del 95% (1,26 a 8,10)). Las mujeres que tenían dos o más parejas sexuales se asociaron significativamente con lesiones premalignas del cuello uterino (odds ratio ajustada = 2,17; IC del 95% (1,01 a 4,67)). Tener una pareja cuyo historial de vida sexual cuenta con dos o más parejas sexuales también se asoció significativamente con lesiones premalignas del cuello uterino (odds ratio ajustada = 3,03, IC del 95% (1,25 a 7,33) (40).

1.3. Justificación

En estudios epidemiológicos de las últimas décadas se ha observado un incremento en la incidencia de lesiones pre malignas de cáncer de cérvix, lo cual altera el estado económico, físico y psicológico de estas pacientes. No existen estudios recientes en la región La Libertad que identifiquen factores de riesgo para esta patología, por lo que con el presente estudio estimamos su incidencia en el Hospital Belén de Trujillo y los factores de riesgo más frecuentes, datos que servirán para que las autoridades del indicado nosocomio analicen y se planteen estrategias de cómo minimizar esta fatal enfermedad.

1.4. Enunciado del problema

¿La edad, el número de parejas sexuales, el inicio de relaciones sexuales, edad del primer embarazo, paridad, uso de anticonceptivos orales son factores de riesgo para desarrollar lesiones premalignas de cérvix en el Hospital Belén de Trujillo entre los años 2014-2017?

1.5. Hipótesis

1.5.1. Nula (Ho)

No existen factores de riesgo relacionados con la presencia de lesiones premalignas de cérvix en las mujeres que se atienden en el hospital público Belén en Trujillo, durante los períodos 2014-2017.

1.5.2. Alterna (Ha)

Existen factores de riesgo relacionados con la presencia de lesiones premalignas de cérvix en las mujeres que se atienden en el hospital público Belén en Trujillo, durante los períodos 2014-2017.

1.6. Objetivos

1.6.1. General

- Identificar los factores de riesgo, asociados a la presencia de lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo, entre los años 2014-2017.

1.6.2. Específicos

- Determinar la asociación entre la edad y la presencia de lesiones premalignas de cérvix
- Determinar la asociación entre el número de parejas sexuales y la presencia de lesiones premalignas de cérvix
- Determinar la asociación entre el inicio precoz de las relaciones sexuales y la presencia de lesiones premalignas de cérvix
- Determinar la asociación entre la edad del primer embarazo y la presencia de las lesiones premalignas de cérvix.
- Determinar la asociación entre la paridad y la presencia de lesiones premalignas de cérvix.
- Determinar la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y la presencia de lesiones premalignas de cérvix.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Población

2.1.1. Población Diana o Universo

Mujeres atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

2.1.2. Población de Estudio

Pacientes atendidas en consultorio externo de Ginecología Oncológica del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 1 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2017 y que cumplan con los siguientes criterios de selección.

2.2. Criterios de Selección

2.2.1. Criterios de inclusión

2.2.1.1. Casos: Pacientes mujeres sexualmente activas, en edad fértil, con examen citológico de Papanicolau positivo, gestantes en quienes se tomó PAP, con diagnóstico de lesiones premalignas de cáncer de cérvix, historias clínicas completas en el Hospital Belén de Trujillo en el período 1 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2017.

2.2.1.2. Controles: Pacientes mujeres sexualmente activas, en edad fértil con examen citológico de Papanicolau positivo, gestantes en quienes se tomó PAP, sin diagnóstico de lesiones premalignas de cáncer de cérvix, historias clínicas completas en el Hospital Belén de Trujillo en el período 1 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2017.

2.2.2. Criterios de exclusión:

Pacientes mujeres sin actividad sexual, con examen citológico negativo.

2.3. Muestra y muestreo

2.3.1. Unidad de análisis

Estuvo constituida por las historias clínicas de cada paciente atendida en el consultorio externo de Ginecología del Hospital Belén de Trujillo.

2.3.2. Unidad de muestreo

Estuvo constituida por las hojas de recolección de datos que se llenó, observando las historias clínicas realizadas a cada paciente atendida en consultorio externo de Ginecología del Hospital Belén de Trujillo durante el período 1 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2017, y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

2.3.3. Tamaño muestral

La muestra estuvo conformada por la población total, dividida en dos grupos:

- Grupo caso: Los casos estuvieron conformados por todas las pacientes quienes presentaron lesiones premalignas de cáncer de cérvix, que fueron atendidas en el Hospital Belén de Trujillo durante el período comprendido entre Enero y Diciembre del 2014 y 2017.
- Grupo control: Los controles estuvieron conformados por todas las pacientes quienes no presentaron lesiones premalignas de cáncer de cérvix, que fueron atendidas en el Hospital Belén de Trujillo durante el período comprendido entre Enero y Diciembre del 2014 y 2017.

2.3.4. Fórmula para el tamaño de la muestra

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P(1-P)(r+1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles expuestos al factor de riesgo.

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.65$

$P_2 = 0.78$

$R: 1$

Herrera et al (1999), encontró que 65% de las pacientes con lesiones cervicales intraepiteliales estuvieron expuestas a factores de riesgo.

Benia et al (2000), encontró que el 78% de las pacientes con lesiones cervicales intraepiteliales no estuvieron expuestas a ningún factor de riesgo.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 189$$

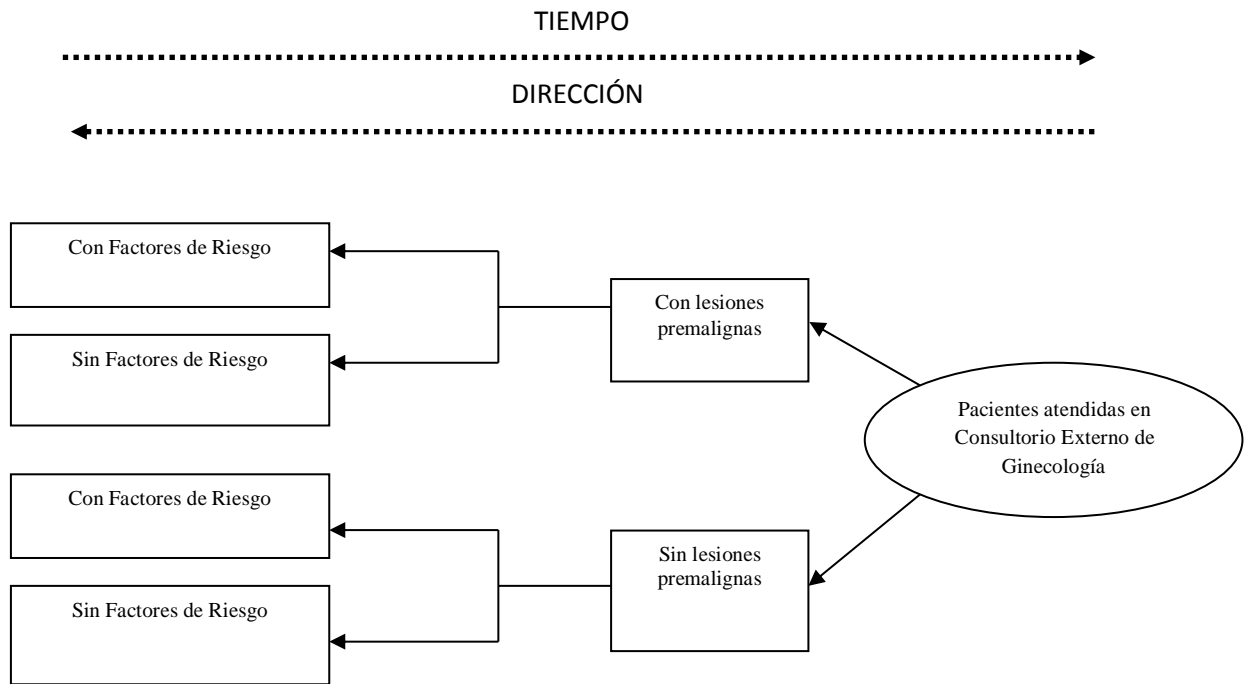
CASOS: 191 pacientes

CONTROLES: 203 pacientes.

2.4. Diseño del estudio

2.4.1. Tipo de estudio

Análítico, observacional, retrospectivo, casos y controles poblacional.



2.4.2. Diseño específico

Casos y controles

Lesiones premalignas		
Factor de Riesgo	Si	No
Si	A	B
No	C	D
OR = $a \times d / b \times c$	Casos	Controles

2.5. Variables y operacionalización

2.5.1. Variable dependiente

Lesión premaligna de cáncer de cérvix

2.5.2. Variable independiente

Factores de riesgo

2.5.3. Operacionalización de variables

Variable	Tipo / Escala	Dimensiones	Definición operacional	Indicador	Criterio observado
Dependiente Lesión premaligna de cáncer de cérvix:	Cualitativa Ordinal	NIC	NIC I: Las alteraciones citológicas se limitan al tercio inferior del epitelio. NIC II: Las alteraciones citológicas comprometen en los dos tercios inferiores del epitelio. NIC III: Las alteraciones citológicas comprometen en todo el espesor del epitelio.	NIC	NO NIC NIC
Independiente: Edad:	Cuantitativa Intervalo		Edad en años cumplidos de la mujer al momento del estudio.	Años	12 - 32 años 33 - 53 años 54 - 74 años
Número de parejas sexuales:	Cuantitativa Ordinal		Número de parejas heterosexuales de la mujer hasta	Años	≤ 2 años > 2 años

			el momento del estudio.		
Inicio de relaciones sexuales:	Cuantitativa Intervalo	Precoz Tardía	Edad en años del inicio de la vida sexual de la mujer al momento del estudio.	Años	≤ 19 años > 19 años
Edad de primer embarazo:	Cuantitativa Discreta	Precoz Tardía	Edad de la mujer en años hasta el inicio de su primera gestación.	Años	≤ 19 años > 19 años
Paridad:	Cualitativa Ordinal	Nuliparidad Primiparidad Multiparidad	Mujer que no ha parido nunca Mujer que ha parido una vez Mujer que ha parido dos veces a más.	Multiparidad	No múltipara Múltipara
Uso de anticonceptivos orales:	Cualitativa Nominal	Temporales Definitivos	Anticonceptivos que terminando su tiempo de consumo se puede	Años	≤ 5 años >5 años

			<p>retornar a la fertilidad.</p> <p>La infertilidad masculina y femenina son los únicos métodos de anticoncepción definitiva.</p>		
--	--	--	---	--	--

2.5.4. Definición operacional

2.5.4.1. Tipo de variable

2.5.4.1.1. Variable dependiente

Lesión premaligna de cáncer de cérvix

2.5.4.1.2. Variable independiente

Factores de riesgo

2.5.5. Definiciones conceptuales

- **Lesión premaligna de cáncer de cérvix:** alteración de las células de las capas superficiales del cuello uterino, secundarias a la infección del virus del Papiloma Humano (VPH)

- **Factores de riesgo:**
 - **Edad:** tiempo cronológico en años, meses y días de vida cumplidos desde el nacimiento hasta la toma de datos: 12 -32 años, 33 – 53 años y 54 – 74 años.
 - **Número de parejas sexuales:** número de parejas sexuales en el transcurso del último año, dividiéndola en tres categorías: ≤ 2 , > 2 .
 - **Inicio de relaciones sexuales:** edad de la paciente en que inicio vida sexual activa. Dividiéndola en 12 -32 años, 33 – 53 años y 54 – 74 años.

- **Edad del primer embarazo:** edad cronológica de la mujer durante su primera gestación. Dividiéndola en 12 -32 años, 33 – 53 años y 54 – 74 años.
- **Paridad:** número de partos que haya tenido la paciente. Dividiéndola en no multípara y multípara.
- **Uso de anticonceptivos orales:** Duración en años de anticonceptivos orales que haya recibido la paciente. Dividiéndola en tres categorías: ≤ 5 , >5 .

2.6. Procedimientos y técnicas

2.6.1. Procedimientos

- Se presentó un documento al Director del Hospital Belén de Trujillo en la que se solicitó el permiso correspondiente, con la cual se ejecutó el presente proyecto de investigación (Anexo 2).
- Una vez conseguido el permiso, se realizó la distribución de las historias clínicas según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio.
- Fueron parte del estudio, las pacientes quienes se atendieron en el Consultorio Externo de Ginecología Oncológica del Hospital Belén de Trujillo entre Enero y Diciembre del 2014 al 2017 y que cumplieron con los criterios de selección.
- Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1). Esta hoja de recolección consta de número de historia, edad, grado de instrucción, procedencia, inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, edad del primer embarazo, paridad, uso de anticonceptivos orales, antecedente de cáncer de cérvix.
- Con la información recogida de las historias clínicas, se procedió a organizarla debidamente y clasificarla de acuerdo a los criterios evaluados para su respectivo análisis e interpretación.

- Después de lo anterior, se continúa con la tabulación y análisis de datos, con ayuda de software especializados, la actividad que corresponde realizar.
- Con la información sistematizada, se realizó la elaboración del informe, con la presentación de los datos en tablas y cuadros estadísticos. Asimismo, para una mejor visualización de los mismos, se incluyeron en el informe final algunos gráficos estadísticos.
- Finalmente, se presentó el informe final.

2.6.2. Técnica

La técnica a utilizar será el análisis documental (revisión de historias clínicas).

2.7. Instrumento de recolección de datos

2.7.1. Descripción

Instrumento diseñado de acuerdo a las variables de estudio y los objetivos planteados (Ver Anexo 01).

1. Llenado de N° de ficha
2. Datos generales: N° Historia Clínica, Edad, Grado de instrucción, Procedencia.
3. Factores de riesgo: Inicio de relaciones sexuales, Número de parejas sexuales, Edad de primer embarazo, Paridad, Uso de anticonceptivos orales >5 años

2.8. Plan de análisis de datos

2.8.1. Recolección de datos

La información obtenida de las historias clínicas de las pacientes será registrada en el Anexo 01 y procesadas en una base de datos elaborada en el paquete estadístico SPSS versión 24.0 en español.

2.8.2. Análisis de datos

2.8.2.1. Análisis descriptivo

Se obtuvo datos de distribución de frecuencias unidimensionales y bidimensionales, con sus valores absolutos y relativos.

2.8.2.2. Análisis ligados a las hipótesis

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas y T de student para variables cuantitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas. Las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

2.8.2.3. Estadígrafo: Odds Ratio. Se considerará factor de riesgo con un valor de OR >1 .

2.9. Consideraciones éticas

- La presente investigación contará con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que es un estudio Casos y Controles en donde solo se recogerán datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomará en cuenta: La declaración de Helsinki II⁴⁹:
 - N° 7: Nuestro principal objetivo es mejorar las medidas diagnósticas, preventivas, tratamiento.
 - N° 9: La investigación médica está sujeta a normas éticas para promover el respeto a todos los seres humanos y proteger la salud y sus derechos individuales.
 - N° 11: Al realizar un proyecto de investigación, el médico debe proteger la vida, salud, dignidad, integridad, intimidad y confidencialidad de la información personal de los pacientes.

- N° 12: La investigación que se realiza en seres humanos debe basarse en principios científicos aceptados, apoyándose en un profundo conocimiento de la bibliografía científica.
- N° 14: El proyecto y método de todo estudio que se realiza en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Se debe redactar información sobre financiamiento, patrocinadores, conflictos de interés, incentivos para las personas del estudio.
- N° 23: Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

III. RESULTADOS

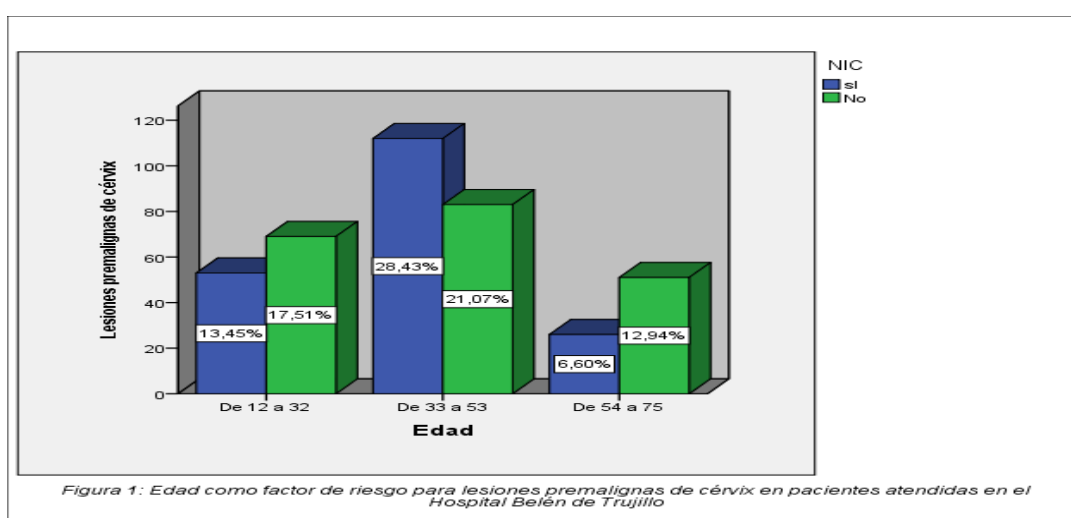
Tabla 1: Edad como factor de riesgo para lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

Edad		Lesiones premalignas de cérvix			
		si	No	Total	
Edad	De 12 a 32	Recuento	53	69	122
		Recuento esperado	59.1	62.9	122.0
		% del total	13.5%	17.5%	31.0%
	De 33 a 53	Recuento	112	83	195
		Recuento esperado	94.5	100.5	195.0
		% del total	28.4%	21.1%	49.5%
	De 54 a 75	Recuento	26	51	77
		Recuento esperado	37.3	39.7	77.0
		% del total	6.6%	12.9%	19.5%
Total	Recuento	191	203	394	
	Recuento esperado	191.0	203.0	394.0	
	% del total	48.5%	51.5%	100.0%	

Fuente: Base de datos

$$X^2=14,176 \quad p=0,001 \quad OR(IC\ 95\%): 1,15 (0,75 - 1,75) \quad r=0,028$$

Existen razones suficientes al nivel del 5% ($p < 0,05$) para afirmar que la edad de la paciente está asociada a lesiones premalignas de cérvix, dado que el intervalo de confianza al 95% del OR incluye al 1. Concluimos que la edad de las pacientes es factor de riesgo de lesiones premalignas de cervix.



Descripción: En la figura se observa que las pacientes que se encuentran entre los 33 y 53 años en un 28,43% tienen lesiones premalignas de cérvix.

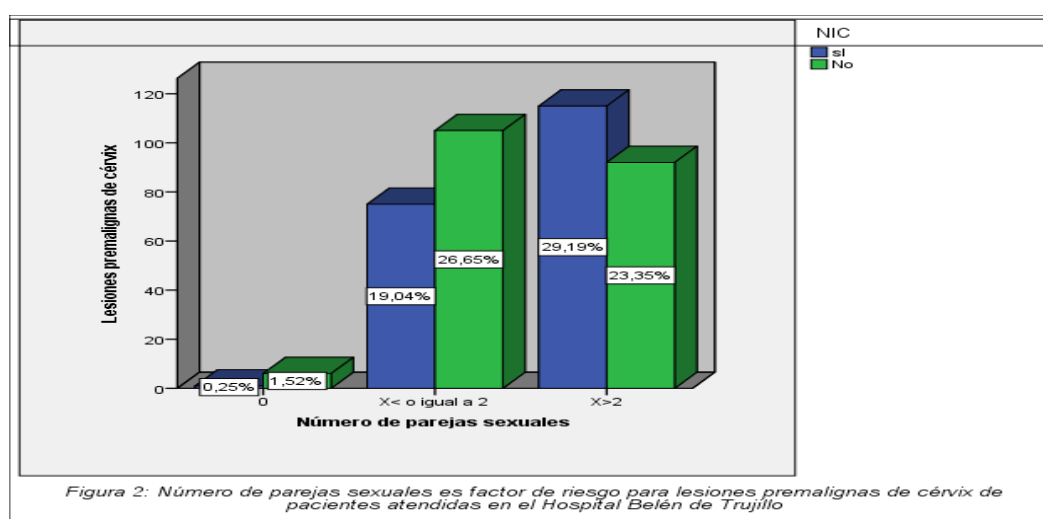
Tabla 2: Número de parejas sexuales es factor de riesgo para lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

		NIC		Total
		si	No	
Número de parejas sexuales = 0	Recuento	1	6	7
	Recuento esperado	3.4	3.6	7.0
	% del total	.3%	1.5%	1.8%
X < o igual a 2	Recuento	75	105	180
	Recuento esperado	87.3	92.7	180.0
	% del total	19.0%	26.6%	45.7%
X > 2	Recuento	115	92	207
	Recuento esperado	100.3	106.7	207.0
	% del total	29.2%	23.4%	52.5%
Total	Recuento	191	203	394
	Recuento esperado	191.0	203.0	394.0
	% del total	48.5%	51.5%	100.0%

Fuente: Base de datos

$\chi^2=10,771$ $p=0,005$ OR(IC 95%): 1,67 (1,11 – 2,52) $r=-0,157$

Existen razones suficientes al nivel del 5% ($p < 0,05$) para afirmar que el número de parejas sexuales está asociada a lesiones premalignas de cérvix, dado que el intervalo de confianza al 95% del OR incluye al 1. Concluimos que el número de parejas sexuales ≥ 2 es factor de riesgo de lesiones premalignas de cérvix.



Descripción: En la figura 2 se observa que las pacientes que tuvieron más de dos parejas sexuales en un 29,19% tienen lesiones premalignas de cérvix.

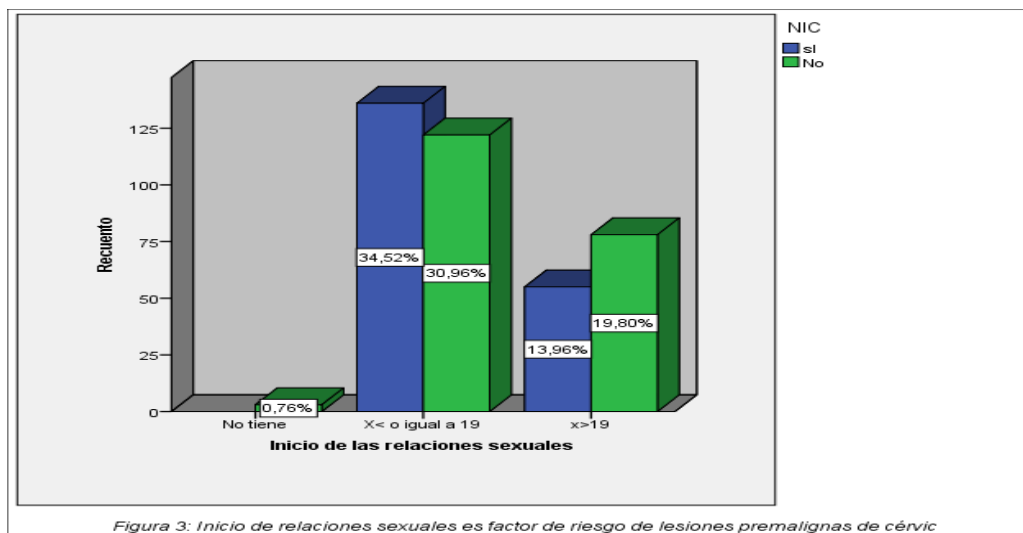
Tabla 3: Edad de inicio de relaciones sexuales es factor de riesgo para lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

		NIC		Total	
		si	No		
Inicio de las relaciones sexuales	No tiene	Recuento	0	3	3
		Recuento esperado	1.5	1.5	3.0
		% del total	0.0%	.8%	.8%
	X< o igual a 19	Recuento	136	122	258
		Recuento esperado	125.1	132.9	258.0
		% del total	34.5%	31.0%	65.5%
	x>19	Recuento	55	78	133
		Recuento esperado	64.5	68.5	133.0
		% del total	14.0%	19.8%	33.8%
Total		Recuento	191	203	394
		Recuento esperado	191.0	203.0	394.0
		% del total	48.5%	51.5%	100.0%

Fuente: Base de datos

$X^2=7,378$ $p=0,025$ OR(IC 95%): 1,54 (1,00 – 2,37) $r=-0,090$

Existen razones suficientes al nivel del 5% ($p < 0,05$) para afirmar que el inicio de las relaciones sexuales está asociada a lesiones premalignas de cérvix, dado que el intervalo de confianza al 95% del OR incluye al 1. Concluimos que el inicio de las relaciones sexuales menores o iguales a 19 años es factor de riesgo de lesiones premalignas de cérvix.



Descripción: En la figura 3 se observa que las pacientes que iniciaron relaciones sexuales menores de 19 años en un 34,52% tienen lesiones premalignas de cérvix.

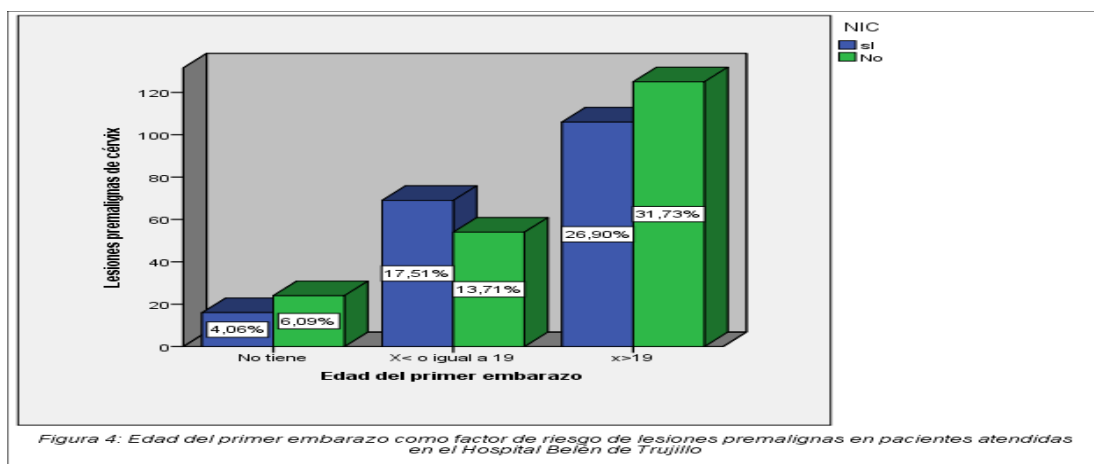
Tabla 4: Edad del primer embarazo es factor de riesgo para lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

			NIC		Total
			si	No	
Edad del primer embarazo	No tiene	Recuento	16	24	40
		Recuento esperado	19.4	20.6	40.0
		% del total	4.1%	6.1%	10.2%
	X< o igual a 19	Recuento	69	54	123
		Recuento esperado	59.6	63.4	123.0
		% del total	17.5%	13.7%	31.2%
	x>19	Recuento	106	125	231
		Recuento esperado	112.0	119.0	231.0
		% del total	26.9%	31.7%	58.6%
Total	Recuento	191	203	394	
	Recuento esperado	191.0	203.0	394.0	
	% del total	48.5%	51.5%	100.0%	

Fuente: Base de datos

$\chi^2=4,631$ $p=0,099$ OR(IC 95%): 2,62 (1,00 – 2,37) $r=-0,040$

Existen razones suficientes al nivel del 5% ($p > 0,05$) para afirmar que la edad del primer embarazo no está asociada a lesiones premalignas de cérvix, dado que el intervalo de confianza al 95% del OR no incluye al 1. Concluimos que el inicio del primer embarazo menores a los 19 años no es factor de riesgo de lesiones premalignas de cérvix.



Descripción: En la figura 4 se aprecia que las pacientes que tienen su primer embarazo mayor a 19 años el 26,9% no tienen lesiones premalignas de cérvix.

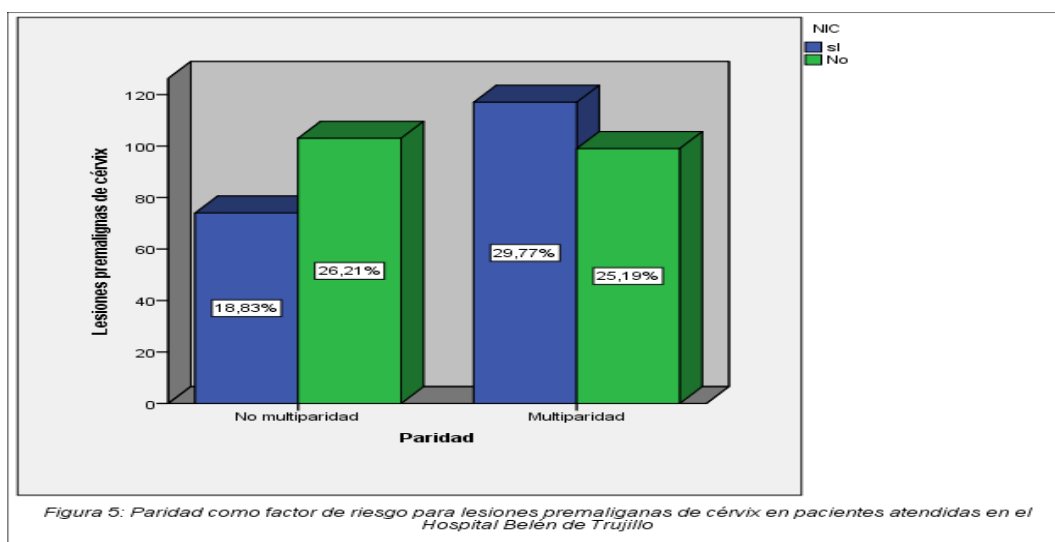
Tabla 5: Paridad es factor de riesgo para lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

			NIC		Total
			si	No	
Paridad	No multiparidad	Recuento	74	103	177
		Recuento esperado	86.0	91.0	177.0
		% del total	18.8%	26.2%	45.0%
	Multiparidad	Recuento	117	99	216
		Recuento esperado	105.0	111.0	216.0
		% del total	29.8%	25.2%	55.0%
Total	Recuento		191	202	393
	Recuento esperado		191.0	202.0	393.0
	% del total		48.6%	51.4%	100.0%

Fuente: Base de datos

$X^2=4,631$ $p=0,015$ OR(IC 95%): 1,64 (1,09 – 2,46) $r=-0,123$

Existen razones suficientes al nivel del 5% ($p<0,05$) para afirmar que la paridad está asociada a lesiones premalignas de cérvix, dado que el intervalo de confianza al 95% del OR no incluye al 1. Concluimos que la multiparidad (> o = 2 partos) es factor de riesgo de lesiones premalignas de cérvix.



Descripción: En la figura 5 se observa que las pacientes múltíparas en un 29,77% tienen lesiones premalignas de cérvix.

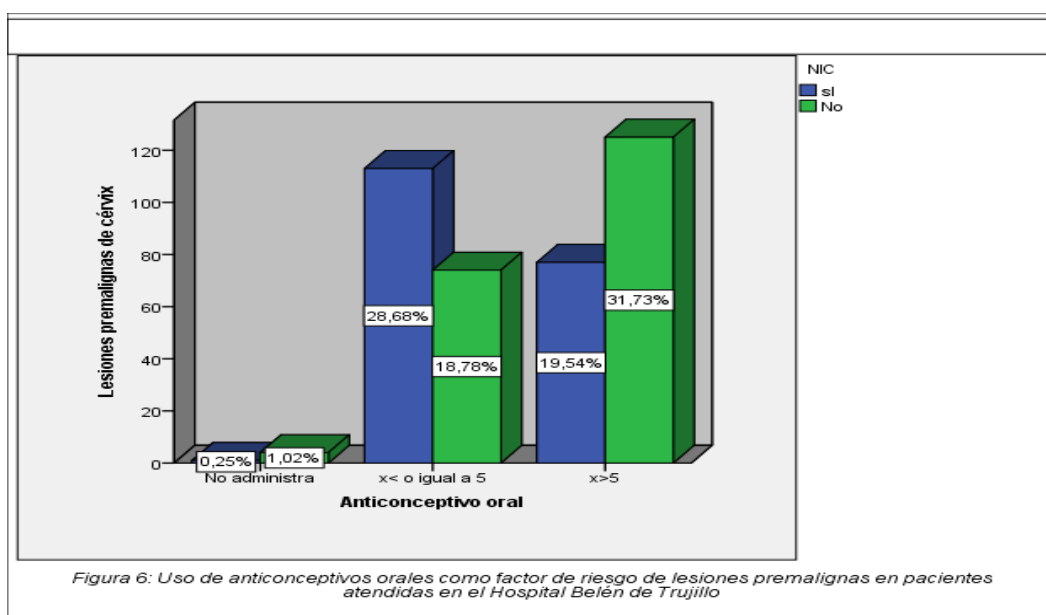
Tabla 6: Uso de anticonceptivos orales es factor de riesgo para lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

			NIC		Total
			Si	No	
Anticonceptivo oral	No administra	Recuento	1	4	5
		Recuento esperado	2.4	2.6	5.0
		% del total	.3%	1.0%	1.3%
	x< o igual a 5	Recuento	113	74	187
		Recuento esperado	90.7	96.3	187.0
		% del total	28.7%	18.8%	47.5%
	x>5	Recuento	77	125	202
		Recuento esperado	97.9	104.1	202.0
		% del total	19.5%	31.7%	51.3%
Total		Recuento	191	203	394
		Recuento esperado	191.0	203.0	394.0
		% del total	48.5%	51.5%	100.0%

Fuente: Base de datos

$X^2=20,994$ $p=0,000$ $OR(IC\ 95\%): 2,42 (1,09 - 2,46)$ $r=0,202$

Existen razones suficientes al nivel del 5% ($p<0,05$) para afirmar que el uso de anticonceptivos está asociada a lesiones premalignas de cérvix, dado que el intervalo de confianza al 95% del OR no incluye al 1. Concluimos que el uso de anticonceptivos (≥ 5 años) es factor de riesgo de lesiones premalignas de cérvix.



Descripción: En la figura 6 se observa que las pacientes que toman anticonceptivos orales el 19,54% tienen lesiones premalignas de cérvix.

IV. DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación, respecto al objetivo general relacionado a determinar los factores de riesgo a adquirir lesiones premalignas se dan a conocer en las tablas, la cual nos demuestra que a la edad y que por el número de parejas sexuales le corresponde el riesgo muestral de 1,15 y 1,67 respectivamente. Estas asociaciones fueron determinadas a través de la prueba estadística χ^2 , siendo los valores suficientes para afirmar estadísticamente que tiene significancia porque el p valor (0,001 y 0,005) es menor al nivel de significancia ($p < 0,05$). En tal sentido se concluye que la edad y el número de parejas sexuales está asociado a la presencia de lesiones premalignas. Sin embargo existe algunas investigaciones que demuestran lo contrario, tal es el caso en Guatemala, Vicente (2014) en la que la edad de la paciente no está relacionada la NIC.

Así también tenemos en la tabla 3 que el 34,52% de pacientes que iniciaron sus relaciones sexuales a los 19 años o antes tienen lesiones malignas de cérvix, resultados que tienen cierta similitud con los encontrados en Herrera G, et al (1999), ya que el 41,1% de mujeres evaluadas tuvieron las indicadas lesiones, esto nos lleva a la reflexión y el Ministerio de Salud a través de sus órganos desconcentrados debe plantearse protocolos a fin de que las concienticen a las señoritas menores de edad y les interioricen el peligro a que están expuestas al practicar las relaciones sexuales antes de la edad pertinente.

En la tabla 4 se observan datos suficientes al nivel del 5% ($p > 0,05$) para afirmar que la edad del primer embarazo no está asociada a lesiones premalignas de cérvix, concluyendo que el primer embarazo antes de los 19 años no es factor de riesgo de las lesiones premalignas de cérvix, sin embargo en el estudio se tiene que el inicio de las relaciones sexuales antes de los 19 años son factores de riesgo, en la que estaríamos en contradicción, sin embargo en el estudio de Xue Z, et al (2017) en la que se estudió los siguientes factores de riesgo: 50 años para la edad, 15 años como edad temprana para la menarquía y 20 años como edad temprana para la primera relación sexual, con los cuales no se observaron correlaciones significativas con la gravedad de la lesión cervical (39).

En la tabla 5 se encontraron datos suficientes al nivel del 5% ($p < 0,05$) para afirmar que la paridad esta asociada a lesiones premalignas de cérvix, concluyendo que la multiparidad (≥ 2 partos) es factor de riesgo de lesiones premalignas de cérvix en la que se tuvo que el 29,77% de las pacientes que son multíparas tienen lesiones premalignas de cérvix, datos que tienen cierta similitud con las de Ramos (2015) quien manifestó que las pacientes multíparas presentaban la mayor proporción de lesiones precancerosa con un $OR=7,892$.

Según los resultados visualizados en la tabla 6 el uso de anticonceptivos (≥ 5 años) es factor de riesgo de lesiones premalignas de cérvix, porque al nivel del 5% ($p < 0,05$) se afirma que el uso de anticonceptivos está asociada a lesiones premalignas de cérvix a un 95% del OR en la que no se incluye al 1 y que el 19,54% de las pacientes que tienen presencia de lesiones premalignas de cérvix se han administrado anticonceptivos orales, con la que se afirma lo planteado por Conde (2014) que el uso de MAC hormonales representa factores de riesgo significativos.

V. CONCLUSIONES

1. Los factores de riesgo: edad, número de parejas sexuales mayores a 2 ó más parejas sexuales, edad temprana de iniciar las relaciones sexuales, la multiparidad y el uso de anticonceptivos orales se constituyen en factores de riesgo para lesiones premalignas.
2. Se determinó una asociación de riesgo de los factores sexuales: tales como el inicio de las relaciones sexuales antes de los 19 años, tener dos o más compañeros sexuales con las lesiones premalignas de cérvix.
3. El número de parejas sexuales ≥ 2 , el inicio de relaciones sexuales a edad < 19 años, ser > 35 años de edad y la multiparidad son factores de riesgo para lesiones premalignas de cérvix.
4. El tener el primer hijo a los 19 años o antes no es un factor de riesgo para las lesiones premalignas.

VI. RECOMENDACIONES

1. Al Director del Hospital “Belén” de Trujillo para que analice los resultados de la presente investigación y con su equipo técnico tomar las estrategias necesarias y pertinentes a fin de dar a conocer a la población más vulnerable, para que tomen las previsiones del caso y de esa manera eviten las lesiones premalignas de cérvix.
2. A los directores de las instituciones educativas, para que a través de Tutoría se haga conocer a los adolescentes el riesgo que tienen de adquirir lesiones premalignas cervicales, si es que tienen relaciones sexuales a temprana edad.
3. A las pacientes que tienen lesiones premalignas cervicales para que se realicen sus controles correspondientes y no dejen que la enfermedad avance.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para pacientes y cuidadores. 2014.44. 1-30.
2. González MJ, González B, Biete S. Ginecología Oncología. 3ed. Madrid: Menéndez editores, 2008. p.141
3. Anatomía y Patología del cervix. Displasias del cuello uterino. Tema 01. Curso 02. 107-124.
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas- IREN Norte. Guía de inspección visual con ácido acético (IVAA) en el tamizaje de lesiones premalignas de cuello uterino. Trujillo: IREN Norte; 2011.
5. Alvarado D. Lesiones premalignas de cérvix y su relación con virus papiloma humano (VPH). Revista Médica Hondur. 1988. 56. 62-67.
6. Alejo M, Sardá M, Verdaguer M, de Sanjosé S, Autonell J. Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvic uterino. Rev Esp Patol. 2004. 37 (4). 395-400.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015. 136. 359–386.
8. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005. 55. 74-108.
9. Centro de Investigación Maes Heller, Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer en Lima Metropolitana 1994 -1997. Lima: Instituto de Enfermedades Neoplásicas; 2004.
10. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer. 2001;15(2): 153-6
11. Vegunta S, Files J, Wasson M. Screening women at high risk for cervical cancer: special groups of women who require more frequent screening. Mayo Clinic Proceedings. 2017. 92 (8). 1272-1277.
12. Kim S, Arduino JM, Roberts CC, et al. Incidence and predictors of human papillomavirus-6,-11,-16, and-18 infection in young norwegian women. Sex Transm Dis 2011. 38. 587–97.

13. Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, et al. Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2016. 6:e011981.
14. Rad A, Sorbye S, Dreyer G, Hovland S, Falang B, Louw M, et al. HPV types in cervical cancer tissue in South Africa: A head-to-head comparison by mRNA and DNA test. *Medicine*. 2017. 96:47. 1-6.
15. Jin J. HPV Infection and Cancer. *JAMA*. 2018;319(10):1058.
16. Powell N, Cuschieri K, Cubie H, et al. Cervical cancers associated with human papillomavirus types 16, 18 and 45 are diagnosed in younger women than cancers associated with other types: a cross-sectional observational study in Wales and Scotland (UK). *J Clin Virol* 2013;58:571–4
17. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:553–60.
18. Kim S, Arduino JM, Roberts CC, et al. Incidence and predictors of human papillomavirus-6,-11,-16, and-18 infection in young norwegian women. *Sex Transm Dis* 2011;38:587–97.
19. Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, et al. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities. *J Clin Microbiol* 2013;51:1458–64.
20. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013; 132:854–67.
21. Rosell Juarte E, Muñoz Dobarganes A, Cerero Muñoz F, Cardoso Hernández J, Estenoz Fernández A. Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino. *Archivo Médico Camagüey [on line]* 2007.[Citado 23 Abril 2008] Disponible en: http://www.amc.sld.cu/amc/2007/v11n1_2007/2116.htm
22. Suárez González JA, Figueroa Verdecia D, Gálvez Puyuelo AF. Algunos factores biosociales relacionados con la aparición de citología

alterada. [Citado 23 abril 2008] Disponible en:
<http://conganat.sld.cu/6CVHAP/autores/trabajos/T331/index.html>

23. Berraho M, Amarti A, El M, Bezad R, Benjaafar N, Benideer A, et al. HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: a multicentre case-control study. *BMC Cancer*. 2017. 17:435. 1-9
24. González Merlo J, González Bosquet J, González Bosquet E.: Neoplasia cervical intraepitelial. Barcelona: 2003, p. 411
25. Wiley DJ, Wiesmeier E, Masongsong E, Gylys KH, Koutsky LA, Ferris DG, et al. Smokers at higher risk for undetected antibody for oncogenic human papillomavirus type 16 infection. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006;15(5):915-20.
26. Simen-Kapeu A, Kataja V, Yliskoski M, Syrjänen K, Dillner J, Koskela P, et al. Smoking impairs human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 capsids antibody response following natural HPV infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2008;40(9):745-751
27. Eldridge R, Pawlita M, Wilson L, Castle P, Waterboer T, Gravitt P, et al. Smoking and subsequent HPV infection: a mediation analysis. *Annals of Epidemiology*. 2017. 1-27.
28. Ortiz R, Uribe C, Díaz L, Dangond Y. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2004. 55 (2). 146-160.
29. Herrera G, Camargo E, Chávez G. Lesiones preneoplásicas de cuello uterino en mujeres menores de 30 años. *Ginecol obstet. Perú*. 1999. 45 (1). 33-37.
30. Salas I, Villalobos E, Ramírez B. Prevalencia de displasia y cáncer cervicouterino y factores asociados en el Hospital Central de Chihuahua, México. *CJMEL*. 2006. 11 (1). 12-15.
31. Martínez Y, Sarduy M. Manejo de las adolescentes con neoplasia intraepitelial cervical. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2006. 25 (1). 1-15.
32. Barbón A. Análisis de algunos factores de riesgo de lesiones premalignas de cuello uterino en un área de salud. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Enrique Cabrera. 2006. 1-8

33. Romero I, Ceballos C, Monterrosa A. Lesiones premalignas y malignas de cérvix. Clínica Maternidad Rafael Calvo, Cartagena. Med UNAB. 2009. 12 (1). 14-18.
34. Zaldivar M, Escalona Y, Conde W, Boch M, Cadesuñer I. Comportamiento de la neoplasia intraepitelial cervical en pacientes atendidos en la Policlínica de Antilla, Holguín. 2012. 16 (4). 1-11.
35. Memiah P, Muthia W, Kiiru G, Agbor S, Odhiambo F, Ojoo S, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Precancerous Cervical Cancer Lesions among HIV-Infected women in resource – limited settings. AIDS Res Treat. 2012. 2012:953743. 1-7.
36. Garthey J, Kovacs A, Burk R, Massad S, Minkoff H, Xie X, et al. Genital tract HIV RNA levels and their associations with Human Papillomavirus Infection and risk of cervical pre-cancer. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014. 66 (3). 316-323.
37. Monsonogo J, Cox J, Behrens C, Sandri M, Franco F, Yap P, et al. Prevalence of high risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. Gynecol Oncol. 2015. 137 (1). 47-54.
38. Dey S, Pahwa P, Mishra A, Govil J, Dhillon P. Reproductive tract infections and premalignant lesions of cervix: evidence from women presenting at the cancer detection centre of the Indian Centre Society, Delhi, 2000-2012. J Obstet Gynaecol India. 2016. 66 (1). 441-451.
39. Xue Z, Shang H, Qian Z, Li D, Rui F, Ross H, et al. High risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. J Gynecol Oncol. 2017. 28 (4). 1-11.
40. Teame H, Addissie A, Ayele W, Hirpa S, Gebremariam A, Gebreheat G, et al. Factors associated with cervical precancerous lesions among women screened for cervical cancer in Addis Ababa, Ethiopia: A case control study. PLoS One. 2018. 13 (1). 1-13.
41. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre

de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2012.

ANEXOS

Anexo N° 01: Hoja de recolección de datos.

N° FICHA:

I. DATOS DE FILIACIÓN:

- N° Historia clínica:
- Edad:
- Grado de instrucción:
- Procedencia:

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

- Lesión premaligna de cáncer de cérvix:
 - Si ()
NIC I () NIC II () NIC III ()
 - No ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE

- **Inicio de relaciones sexuales**
 - <19 años ()
 - 19 – 35 años ()
 - >35 años ()
- **Número de parejas sexuales**
 - 1 ()
 - 2-3 ()
 - >3 ()
- **Edad del primer embarazo:**
- **Paridad**
 - Nuliparidad ()
 - Primiparidad ()
 - Multiparidad ()
- **Uso de anticonceptivos orales >5 años**
 - Sí ()
 - No ()

Anexo N° 02

SOLICITO AUTORIZACION PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Señor Doctor

Juan Manuel Valladolid Alzamora

Yo, María Kathy Delgado Torres, alumno de la Universidad Privada Antenor Orrego de la facultad de Medicina Humana, con DNI 70748052, domicilio en Titu Cusi Huallpa 637 Urb Santa María IV Etapa, con n° teléfono 947438414, y correo electrónico kathy_piscis13@hotmail.com, con el debido respeto me presento y expongo:

Que siendo requisito indispensable para poder optar por el título profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho a fin de que se revise mi proyecto de Investigación titulado: "Factores de riesgo para lesiones premalignas de cáncer de cérvix", a fin de ser desarrollado con datos del hospital que usted dirige.

Es justicia lo que espero alcanzar, estando segura que la presente brindará un aporte significativo a mi casa de estudios.

Trujillo, de del 20....

María Kathy Delgado Torres

70748052