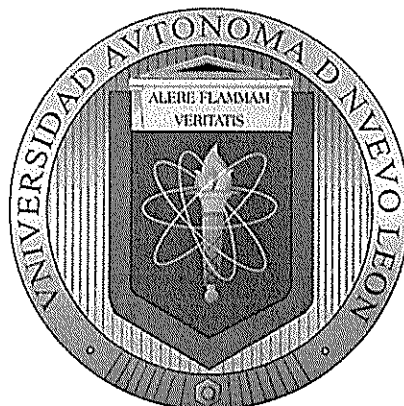


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA**



**"COMPARACIÓN DE DATOS CLÍNICO PATOLÓGICOS CON LOS TIPOS DE
VPH ENTRE PACIENTES CON CÁNCER CERVICOUTERINO MENORES Y
MAYORES DE 40 AÑOS"**

PRESENTA:

DRA. ADRIANA PEÑA FLORES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA**

**DIRECTOR: DRA. MED. GABRIELA SOFÍA GÓMEZ MACÍAS.
CO DIRECTORES: DRA. MED. ORALIA BARBOZA QUINTANA.
DR. MED. MARCO ANTONIO PONCE CAMACHO.**

DICIEMBRE 2022, MONTERREY, NUEVO LEÓN.

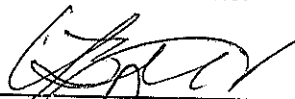
**“COMPARACIÓN DE DATOS CLÍNICO PATOLÓGICOS CON LOS TIPOS DE VPH
ENTRE PACIENTES CON CÁNCER CERVICOUTERINO MENORES Y MAYORES DE 40
AÑOS”**

Aprobación de tesis:



Dra. Med. Gabriela Sofía Gómez Macías.

Director de tesis.



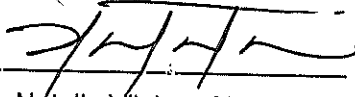
Dra. Med. Oralia Barboza Quintana.

Codirector de tesis.



Dr. Med. Marco Antonio Ponce Camacho.

Codirector de tesis.



Dra. Natalia Vilches Cisneros.

Coordinador de enseñanza.

Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez.

Coordinador de investigación.



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana.

Jefe del departamento de Anatomía Patológica y Citopatología.



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez.

Subdirector de Estudios de Posgrado.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVO PRINCIPAL.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
MECANISMOS PARA PROTEGER LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN.....	17
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS.....	32

DEDICATORIA.

QUIERO AGRADECER A MI MAMÁ JUANA MARÍA FLORES FLORES Y HERMANA ALEJANDRA PEÑA FLORES POR SU APOYO INCONDICIONAL A LO LARGO DE MI ESPECIALIDAD.

A TODOS MIS MAESTROS PATÓLOGOS DEL HU, LOS CUALES ADMIRO MUCHO Y DE LOS CUALES SIEMPRE ESTARÉ AGRADECIDA, EN ESPECIAL A MIS MAESTRAS LA DRA. ORALIA BARBOZA Y DRA. GABRIELA SOFÍA GÓMEZ POR COMPARTIR SU CONOCIMIENTO CONMIGO Y POR SUS CORRECCIONES PARA LLEGAR A CONCLUÍR MI TESIS.

Y POR ÚLTIMO, A TODOS MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA, QUE SON PARTE IMPORTANTE EN MI VIDA DIARIA Y CON LOS CUALES SIEMPRE APRENDO ALGO NUEVO: VALERIA, ARY, ODILÓN, ROSARIO, MAURICIO, HÉCTOR, ANTONIO, HAYDÉ, VERÓNICA Y MARIO.

RESUMEN

Título del estudio: “Comparación de datos clínico patológicos con los tipos de VPH entre pacientes con Cáncer cervicouterino menores y mayores de 40 años”.

Investigador Principal: Dra. Med. Gabriela Sofía Gómez Macías.

Co-investigadores: Dra. Med. Oralia Barboza Quintana, Dr. Med. Marco Antonio Ponce Camacho, Dra. Adriana Peña Flores.

Sub-investigador: Dra. Esstefani Judith García Cantú, Ana Cecilia Muñoz Díaz.

Introducción: La infección por el Virus del Papiloma Humano es una de las ITS más habituales^[1] y su relación con la progresión hacia Cáncer cervicouterino está bien establecida. Actualmente ocupa el segundo lugar de mortalidad entre las mujeres mexicanas^[4], los tipos de VPH más prevalentes en la población mexicana se encuentran los tipos 16 y 18, los cuales ocasionan hasta el 70% de los cánceres asociados al VPH en el mundo^[1,5].

El contagio por este virus ocurre durante la adolescencia o inicios de los 20 años de edad en relación con el inicio de vida sexual, pero es la persistencia de la infección y una falla en el sistema inmunológico lo que ocasiona que en 15 años progrese a una lesión premaligna y posteriormente si no es atendida progrese a cáncer cervicouterino.^[28]

Materiales y Métodos: Se cuenta con una tesis piloto a la cual se le dará seguimiento Delgado M. (2019) en la cual se seleccionaron 48 pacientes menores de 40 años y 49 pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de Carcinoma cervicouterino invasor y se analizó si presentaban mutaciones en los genes PIK3CA y EGFR, además de tipificar el VPH en cada paciente^[17].

En nuestro estudio se recopiló información del expediente clínico de cada paciente como edad, raza, menarca, inicio de vida sexual activa, gestas, número de parejas sexuales, citología cervical, tabaquismo, Antecedentes familiares de carcinoma cervicouterino, antecedente de enfermedades de transmisión sexual, etcétera.

Del Sistema Pathox de nuestro servicio se recopilaron datos del reporte histopatológico como: Tamaño del tumor, tipo histológico, grado tumoral, invasión

angiolímfática, presencia de metástasis ganglionares, estadio patológico, estado de los bordes de resección, metástasis a distancia y recurrencia. Además, se revisó la base de datos del Servicio de Oncología Médica para completar la información clínica que no se contaba en algunos expedientes.

Lo anterior con el objetivo de comparar los datos clínicos y patológicos y los tipos de VPH en las pacientes con diagnóstico de Carcinoma cervicouterino entre las pacientes con la edad promedio de presentación de la enfermedad, así como las pacientes menores de 40 años que han presentado la misma fuera del promedio de edad descrito.

INTRODUCCIÓN.

La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) más habituales ^[1] y el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de Cáncer cervical ^[2].

Por otro lado, el cáncer de cérvix comprende la segunda causa de muerte en mujeres en el mundo **Figura 1** y la segunda causa de muerte en las mujeres mexicanas ^[4].

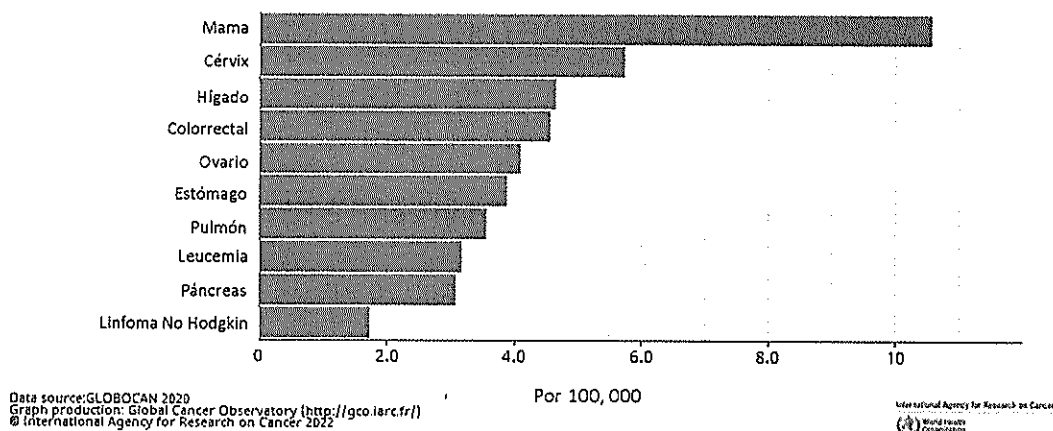


Figura 1. Tasas estimadas de mortalidad por cáncer en mujeres de todas las edades, México, GLOBOCAN 2020. (traducido de [4]).

Se han reportado los tipos más prevalentes de VPH en México, en el Noreste predominan los tipos 16, 52 y 59, en el sureste los tipos 16 y 18 y en la región Oeste los tipos 16, 18 y 58 ^[5].

Actualmente se conocen más de 200 tipos del VPH ^[8], de los cuales aproximadamente 60 han sido clasificados de acuerdo al potencial carcinogénico como: VPH de Alto y Bajo Riesgo ^[1].

En cuanto a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68, se consideran de alto riesgo y ^[5] se ha observado que son necesarios para una transformación neoplásica y son detectados hasta en el 99% de los carcinomas

cervicales, de éstos, los responsables del 70% de los cánceres asociados a VPH corresponden a los tipos 16 y 18, además de su alta prevalencia en las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG) en el mundo ^[1,5].

Estudios han reportado que los tipos histológicos más comunes son: Carcinoma Espinocelular y Adenocarcinoma los cuales comprenden un 70 y 25% respectivamente de todos los cánceres de cérvix en el mundo ^[6].

Por otra parte, los tipos de HPV de Bajo Riesgo 6 y 11 están presentes en lesiones benignas con un riesgo bajo de malignidad ^[1].

Las infecciones por VPH son transmitidas a través del contacto piel con piel o piel con mucosas, la persistencia de la infección por VPH a lo largo del tiempo la convierte en una de las ETS asociada a más del 5% de todos los carcinomas en el mundo.^[5]

Cerca del 50-80% de las mujeres que son sexualmente activas serán infectadas por HPV durante su vida ^[5], cada vez es más frecuente una alta incidencia en infección por VPH en mujeres jóvenes con edad menor a 25 años y el alto porcentaje de persistencia de la enfermedad ^[1].

Entre los factores de riesgo más significativos para el desarrollo del Carcinoma de cérvix se encuentran: tabaquismo, tener múltiples parejas sexuales, inicio temprano de vida sexual, multiparidad, padecer otras Infecciones de Transmisión Sexual, historia familiar de cáncer cervical, entre otros.

El objetivo de nuestro estudio es relacionar factores clínico patológicos de las pacientes que cuentan con diagnóstico de Cáncer Cervicouterino en un período comprendido 2015 al 2019 y las cuales se analizaron previamente para mutaciones de genes PIK3CA, EGFR y VPH.^[17]

Cambios patológicos en el cérvix.

El cérvix es el extremo distal del útero, tiene una forma cilíndrica y está conectado a la vagina por el canal endocervical, el cual se divide en ectocérvix revestido por epitelio escamoso estratificado y endocérvix el cual presenta epitelio cilíndrico de revestimiento.

La zona de transición entre estos dos epitelios se le conoce como: "unión escamocolumnar" **Figura 2**, que es el sitio donde se originan las Lesiones Intraepiteliales, las cuales pueden progresar a Carcinoma In Situ o Carcinoma Cervicouterino si no se tratan en fases tempranas.^[7]

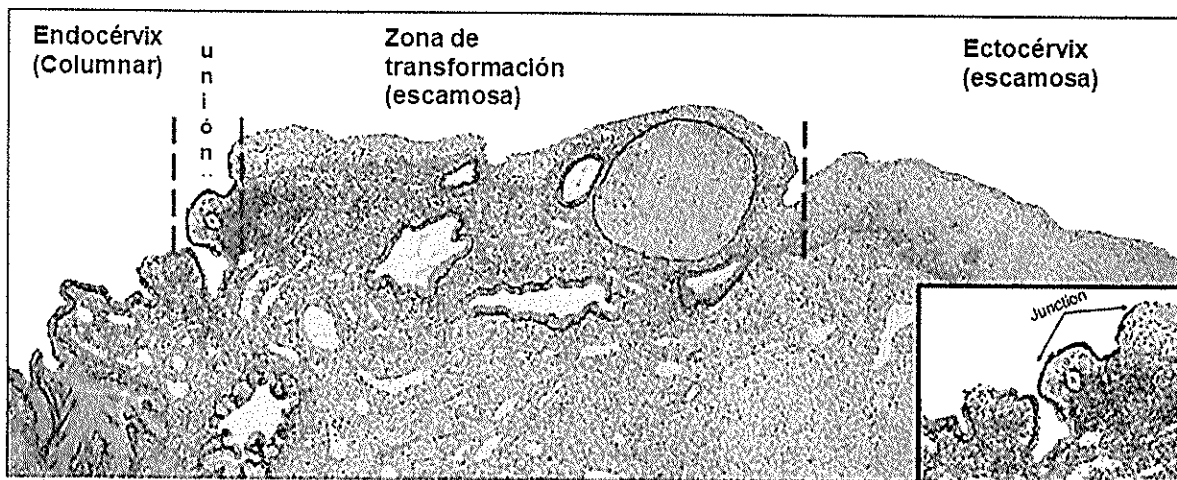


Figura 2. Sección teñida de Citoqueratina 7 de la Zona de transformación y la Unión escamocolumnar en la que se resaltan diferentes "blancos" para la infección por HPV, incluyendo ectocérvix, zona de transformación, unión escamocolumnar y el epitelio endocervical. (traducido de [8]).

El Virus del Papiloma Humano (VPH) y su carcinogénesis.

El VPH tiene una doble cadena circular de ADN de 8kb, la cual está rodeada por una cápside viral de 52 a 55 nm^[7]. Pertenece a la familia Papillomaviridae.

Su genoma está conformado por 8000 pares de bases y codifica 8 genes de Cadena Abierta (ORF: Open Reading Frame), Región Temprana (Early), Región Tardía (Late).

Está dividido en 3 regiones: Región Larga de Control (LCR) y 2 regiones que contienen genes de expresión temprana y genes de expresión tardía^[10], **Figura 3.**

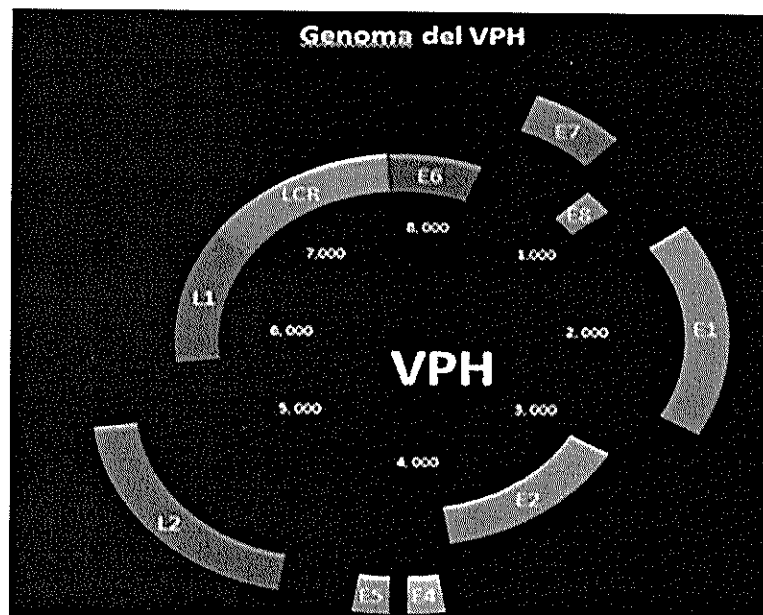


Figura 3. Genoma del Virus del Papiloma Humano.

- E1** Replicación y transcripción del ADN viral.^[11]
- E2** Replicación, apoptosis, transcripción, represor de E6/E7.^[11]
- E4** Replicación del ADN viral.^[11]
- E5** Reconocimiento inmune (CMHC).^[11]
- E6** Degradación de P53, alteración de la regulación del ciclo celular, resistencia a la apoptosis.^[11]
- E7** Degradación de pRb, re-entrar a la fase S del ciclo, sobreexpresión de p16.^[11]
- L1** Mantenimiento de las proteínas de la cápside mayor.^[11]

L2 Mantenimiento de las proteínas de la cápside menor. ^[11]

Los Tipos de VPH de Alto Riesgo se integran en el ADN viral del genoma del huésped, éste omite los genes tempranos y tardíos del HPV conocidos como E2, E4, E5, L1 y L2. ^[11]

Posteriormente, penetran en las células epiteliales cervicales y expresan las proteínas virales E6 y E7 (con potencial oncogénico) de la siguiente manera, **Figura 4:**

La proteína E6 se une al p53 y la desactiva, con ello se interrumpe la reparación del ADN de la célula huésped, la apoptosis, la detención del crecimiento, así como la angiogénesis. ^[11]

La activación de p53 activará el inhibidor del p21 (Kinasa dependiente de Ciclina) que ordena a las células a permanecer en arresto G1.

Después de la infección por el Virus del Papiloma Humano, E6 degrada al p53 y el resultado es que las células entren a la fase S del ciclo celular. Al mismo tiempo, la proteína E7 se une al pRb y se libera E2F (Factor de transcripción que activa la (Kinasa dependiente de Ciclina). Esto hace que el ciclo celular pierda el control y las células entran de nuevo a la Fase S del ciclo celular. ^[11]

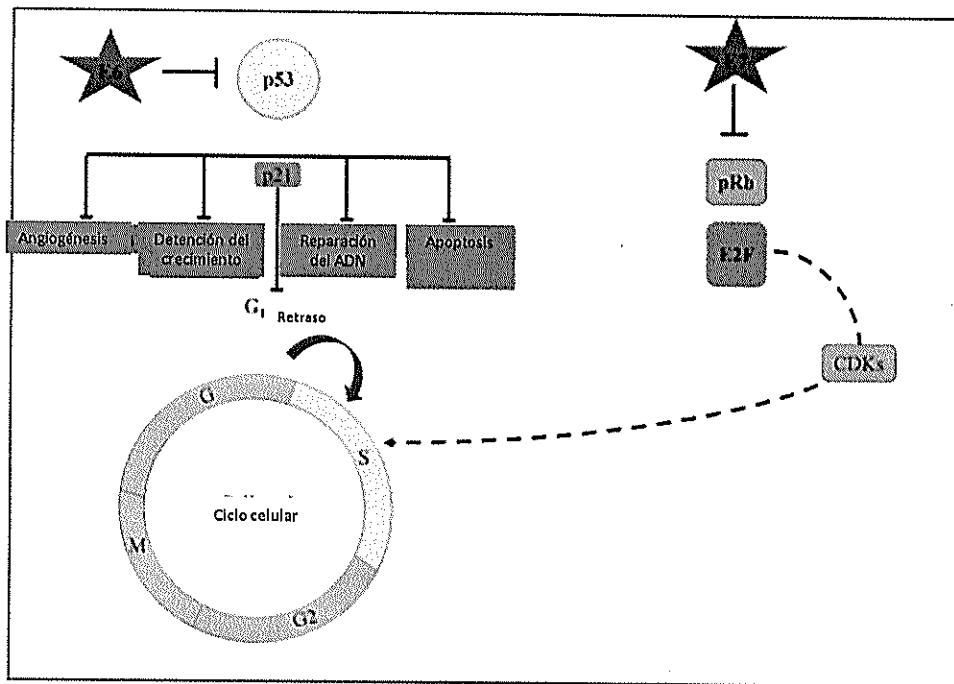


Figura 4. Representación de la carcinogénesis cervical por las oncoproteínas E6 y E7.(traducido de [12])

Factores de riesgo relacionados con la progresión a Cáncer de cérvix.

Se conocen distintos factores de riesgo que están relacionados con el desarrollo de Cáncer cervicouterino como:

Tabaquismo: Fumar tabaco se conoce como un factor de riesgo mayor. El fumar eleva el riesgo de desarrollar una neoplasia por un daño en la respuesta inmune del hospedero, por lo tanto inactiva su habilidad contra las infecciones virales. Además, se ha reportado que los químicos del tabaco como el metabolito de la nicotina: cotinina, la cual puede causar daño en el ADN de las células epiteliales cervicales.^[12], otro metabolito: Benzo[a]pyrene reportado por Alam, et al, en el que observó como el antes mencionado

incitaba a elevar la síntesis de viriones en las células escamosas del cérvix que estaban infectadas por el VPH^[19].

Múltiples parejas sexuales: Diversos estudios sugieren que las mujeres con antecedente de múltiples compañeros sexuales presentan un riesgo elevado de infectarse con VPH y progresar a cáncer cervical.^[13]

Inicio Temprano de Relaciones Sexuales: Otro factor de riesgo importante para la progresión de lesiones premalignas y malignas del cérvix que señalan estudios fueron las adolescentes que mantenían relaciones sexuales con edad menor a 16 años,^[14] esto posiblemente debido a un factor hormonal en dicha infección y al inmunocompromiso del huésped.^[18]

Al igual que un análisis de Zacatecas, México, que reportó a pacientes mujeres con inicio de actividad sexual con menos de 15 años, presentan un riesgo doble de desarrollar Lesión Intraepitelial de Cérvix y Cáncer a diferencia de las pacientes que iniciaron vida sexual activa después de los 20 años.^[15]

Otras Infecciones de Transmisión Sexual: Otros análisis reportan que en las pacientes con edades entre 13 y 18 años que se encuentran infectadas por VIH se eleva el riesgo de infección por VPH y por lo tanto también se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer cervical.^[13]

Anticonceptivos orales: Otros estudios señalaron que el uso de anticonceptivos orales por un tiempo ≥ 5 años dobla el riesgo para progresar a cáncer cervical.^[13]

Vacunación contra VPH.

Hasta el día de hoy se conocen 3 vacunas que protegen contra el Virus del Papiloma Humano: Gardasil®, Gardasil® 9 y Cevaxix®, que protegen contra los 2 tipos virales considerados “oncogénicos” 16 y 18, además de 31, 33, 45, 52 y 58 que se ha estudiado que originan cáncer y se incluyen en Gardasil 9.^[20]

En diciembre del 2021 se ha reportó el éxito en el programa nacional de vacunación contra el VPH en Inglaterra, en el cual se cuantificó el efecto temprano de la vacunación contra el cáncer de cuello uterino y carcinoma in situ de cérvix, es decir Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3 (NIC 3).^[21]

Inicialmente, en el 2008 se utilizó la vacuna bivalente y en el año 2012, el programa cambió a la vacuna cuadrivalente. Los estudios reportaron que en pacientes de 12 o 13 años de edad que recibieron la vacuna se observó una tasa de cáncer cervicouterino del 87% más bajas que las generaciones pasadas que no fueron vacunadas.^[21]

En México, la vacuna llegó en el año 2006^[22] y el Consejo Nacional de Vacunación en México reafirmó que a partir de enero del 2012 la vacuna se incorpore en la Cartilla Nacional de Vacunación.^[23] Actualmente están incluidas en la cartilla nacional de vacunación: Gardasil® y Cevaxix®, con las cuales se espera un porvenir alentador para el futuro del país.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existen factores clínicos y patológicos diferentes en pacientes mayores y menores de 40 años con cáncer cervicouterino invasor, correlacionados a la prevalencia de los tipos de VPH de cada grupo?

Hipótesis.

Existen diferencias entre factores clínicos y patológicos y tipos de VPH entre 2 grupos de mujeres mayores y menores de 40 años con carcinoma invasor de cérvix uterino.

Hipótesis nula.

No existen diferencias en los factores clínicos y patológicos y tipos VPH entre 2 grupos de mujeres mayores y menores de 40 años con carcinoma invasor de cérvix uterino.

Objetivo principal.

Describir y comparar los datos clínico patológicos así como su tipificación de VPH en pacientes con cáncer cervicouterino en pacientes mayores y menores de 40 años.

Justificación.

Es importante determinar y comparar el tipo viral y datos clínico-patológicos entre pacientes con la edad promedio de presentación de carcinoma cervicouterino y

pacientes menores de 40 años que han presentado esta enfermedad fuera del promedio de edad descrito.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Criterios de inclusión:

- Casos diagnosticados como carcinoma de cérvix en mujeres mayores y menores de 40 años que cuenten con reporte histopatológico, expediente clínico y/o seguimiento por Servicio de Oncología.

Criterios de exclusión:

- Casos diagnosticados como carcinoma de cérvix en mujeres mayores y menores de 40 años que no cuenten con reporte histopatológico, expediente clínico y/o seguimiento por Servicio de Oncología.

Criterios de eliminación:

- Casos diagnosticados como carcinoma de cérvix en mujeres mayores y menores de 40 años que no sea posible revisar expediente.

Diseño metodológico.

Se realizó un estudio:

- Observacional, Transversal, Comparativo y Retrospectivo.

Búsqueda y selección de casos.

Se cuenta con una tesis piloto, a la cual se le dará seguimiento: Delgado M. (2019) AP19-002.

- Se revisaron 48 pacientes menores de 40 años y 49 pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de carcinoma de cérvix invasor y se analizó si presentaban mutaciones en PIK3CA y EGFR, así como genotipificación del VPH. [17]

Para nuestro estudio se restarán 2 pacientes a cada grupo de edad debido a que no se encontró expediente clínico, además se retiró un paciente del grupo de menores de 40 años, el cual se encontraba repetido en los datos. El resultado será de 46 pacientes mayores de 40 años y 46 pacientes menores de 40 años.

Se obtendrá un total de 92 pacientes, a los cuales se les revisarán los siguientes datos clínicos: edad, raza, menarca, edad de Inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, realización de citología cervical, tabaquismo, Antecedente de ETS, Apego al tratamiento posterior al diagnóstico. Así como también factores patológicos: Tamaño tumoral, Tipo histológico, Grado tumoral, Invasión angiolinfática, Presencia de metástasis ganglionares, Estadio patológico, Estado de los bordes de resección, Metástasis a distancia y Recurrencia.

MECANISMOS PARA PROTEGER LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN.

Se seguirá la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-004-SSA3-2012, DEL EXPEDIENTE CLINICO, así como el uso de un ordenador dentro del Hospital Universitario, el cual contará con contraseña para un solo usuario. Además se hará uso del número de registro de cada paciente, omitiendo sus datos personales.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En la estadística descriptiva se reportarán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas de tratamiento, tipo histológico, tabaquismo, presencia de invasión angiolinfática, grado de diferenciación y tipificación de VPH, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas de edad de inicio de vida sexual activa, número de compañeros sexuales, tamaño tumoral.

En la estadística inferencial se evaluará la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizará la prueba de Chi-cuadrada de Pearson para evaluar variables categóricas de tipificación de VPH, tipo histológico, y grado de diferenciación. Para comparar grupos independientes se utilizarán pruebas de T-student y/o U de Mann Whitney en las variables de tamaño tumoral, número de compañeros sexuales e inicio de vida sexual activa.

Se utilizará prueba de correlación de Pearson y/o Spearman para evaluar correlación entre los datos cuantitativos de tamaño tumoral, numero de compañeros sexuales y edad de inicio de vida sexual activa.

Se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$.

Se utilizará el paquete estadístico SPSSv24 IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Se utilizará Microsoft Office Excel 2011 para elaborar la base de datos.

RESULTADOS.

En términos de los datos demográficos 92 pacientes fueron incluidas de las cuales 45 se clasificaron dentro del grupo ≤ 39 años mientras que 47 se clasificaron como ≥ 40 años. En total 32% (29%) de las pacientes tuvieron un inicio de vida sexual (IVSA) antes de o a los 15 años de edad, mientras 46% (42) tuvieron su IVSA después de los 15 años. Un 23% (21) desconocía de sus resultados, no existieron diferencias significativas al comparar las prevalencias entre los grupos de ≤ 39 y ≥ 40 . Al comparar la cantidad de compañeros sexuales en el grupo de mujeres ≥ 40 57% (27) reportaron tener entre 1-3 compañeros sexuales mientras 49% (22) de las mujeres ≤ 39 reportaron tener entre 1-3 compañeros sexuales. Dentro del grupo de mujeres ≥ 40 un 4% (2) reportaron tener más de 4 compañeros sexuales, mientras que el 29% (13) de las mujeres ≤ 39 reportaron tener más de 4 compañeros sexuales. Esto resultó en una diferencia significativa con un valor de $\chi^2 = 10.82$ y un valor de $P < 0.001$ al comparar estos dos subgrupos **Tabla 1.**

Variables	N Total	Edad		Valor P
		≤39 N=45	≥40 N=47	
IVSA	92			$\chi^2 = 5.51, P=0.06$
Desconocido		13 % (6)	32 % (15)	23 % (21)
≤15		40 % (18)	23 % (11)	32 % (29)
≥16		47 % (21)	45 % (21)	46 % (42)
Compañeros Sexuales	92			$\chi^2 = 10.82, P < 0.001$
Desconoce		22 % (10)	38 % (18)	30 % (28)
1-3		49 % (22)	57 % (27)	53 % (49)
≥4		29 % (13)	4 % (2)	16 % (15)
AHF CACU	92			P=0.15
Desconocido		71 % (32)	55 % (26)	63 % (58)
Si		0 % (0)	4 % (2)	2 % (2)
No		29 % (13)	40 % (19)	35 % (32)
Menarquia	92			P=0.2
Desconocido		9 % (4)	17 % (8)	13 % (12)
9-15		91 % (41)	79 % (37)	85 % (78)
16+		0 % (0)	4 % (2)	2 % (2)
Paquetes año	92			P=0.25
Desconoce		11 % (5)	11 % (5)	11 % (10)
No Fuma		80 % (36)	68 % (32)	74 % (68)
<10		9 % (4)	13 % (6)	11 % (10)
10+		0 % (0)	9 % (4)	4 % (4)
ETS	92			P=0.69
Desconocido		53 % (24)	60 % (28)	57 % (52)
Si		4 % (2)	2 % (1)	3 % (3)
No		42 % (19)	38 % (18)	40 % (37)
Gestas	92			P=0.31
Desconocido		2 % (1)	2 % (1)	2 % (2)
0 Embarazos		2 % (1)	2 % (1)	2 % (2)
1 Embarazo		11 % (5)	2 % (1)	7 % (6)
2+Embarazos		84 % (38)	94 % (44)	89 % (82)

Tabla 1. Datos clínicos de pacientes menores y mayores de 40 años con diagnóstico de cáncer cervicouterino.

Continuando con los datos de las pacientes se puede observar que el 85% (78) tuvieron su menarquia de 9-15 años mientras que el 2% (2) de las pacientes tuvieron su menarquía después de los 16 años. Al considerar las unidades paquetes años y comparar entre los subgrupos no se describen diferencias significativas, ya que el 80% (36) de las pacientes con ≤ 39 no fuman, 9% (4) fuman menos de 10 paquetes año. Dentro del grupo comparador y 68% (32) de las pacientes ≥ 40 no fuman, 13% (6) fuman menos de 10 paquetes año y 9% (4) fuman más de 10 paquetes año. Al describir las gestas de las pacientes no se observan diferencias significativas, en el total 2% (2) de las pacientes tuvieron 0 embarazos, 7% (6) 1 embarazo y 89% (82) tuvieron más de 2 embarazos. **Tabla 1.**

En términos de la citología podemos describir a los grupos de pacientes de la siguiente manera. El 4% (4) cuenta con ASC-H/AGUS y el 4% (2) se detectó como LIEAG. Adicionalmente, 17% (16) se detectó en estadio de AII mientras que 17% (16) se reportaron como Carcinoma Espinocelular. Al considerar la terapia recibida, se puede observar que el 21% (19) no recibieron ninguna terapia, mientras que 24% (21) recibieron quimioterapia y radioterapia combinadas. La categoría más grande en este rubro fue el de la terapia recibida de combinación de quimioterapia + radioterapia + braquiterapia con un 43% (38). Un 8% (7) recibieron radioterapia y braquiterapia y un 4% (4) recibieron radioterapia/braquiterapia/quimioterapia solas.

Tabla 2.

Variables		Edad		Total	Valor P
		≤39 N=45	≥40 N=47		
Citología	92				P=0.41
AGUS/ASC-H		2 % (1)	6 % (3)	4 % (4)	
All		13 % (6)	21 % (10)	17 % (16)	
Carcinoma Espinocelular		24 % (11)	11 % (5)	17 % (16)	
Indeterminado		56 % (25)	57 % (27)	57 % (52)	
LIEAG		4 % (2)	4 % (2)	4 % (4)	
Procedimiento Quirúrgico	92				P=0.65
Biopsia de Cérvix		40 % (18)	40 % (19)	40 % (37)	
Histerectomía simple		2 % (1)	9 % (4)	5 % (5)	
Histerectomía radical modificada		42 % (19)	36 % (17)	39 % (36)	
HRM+Linfadenectomía		16 % (7)	13 % (6)	14 % (13)	
Ninguno/Desconoce		0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
Terapia Recibida	89				P=0.19
Ninguna		24 % (10)	19 % (9)	21 % (19)	
Quimioterapia y Radioterapia		19 % (8)	28 % (13)	24 % (21)	
Quimioterapia+Radioterapia+Braquiterapia		43 % (18)	43 % (20)	43 % (38)	
Radioterapia y Braquiterapia		5 % (2)	11 % (5)	8 % (7)	
Radioterapia/Braquiterapia/Quimio solas		10 % (4)	0 % (0)	4 % (4)	
Terapia Adyuvante	92				P=0.31
No		87 % (39)	94 % (44)	90 % (83)	
Si		13 % (6)	6 % (3)	10 % (9)	
Clasificación OMS 2020	92				P<0.001
1		82 % (37)	64 % (30)	73 % (67)	
2		0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
3		7 % (3)	2 % (1)	4 % (4)	
8		2 % (1)	19 % (9)	11 % (10)	
9		0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
10		2 % (1)	0 % (0)	1 % (1)	
11		0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
13		0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
15		7 % (3)	0 % (0)	3 % (3)	
19		0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
20		0 % (0)	4 % (2)	2 % (2)	
Grado Tumoral	92				P=0.22
Desconoce		2 % (1)	2 % (1)	2 % (2)	
Bien diferenciado		0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
Moderadamente diferenciado		53 % (24)	66 % (31)	60 % (55)	

Poco diferenciado	42 % (19)	23 % (11)	33 % (30)	
Alto Grado	2 % (1)	2 % (1)	2 % (2)	
No aplica	0 % (0)	4 % (2)	2 % (2)	
Invasión Angiolinfática	92			P=0.08
Desconoce	49 % (22)	36 % (17)	42 % (39)	
Negativo	2 % (1)	15 % (7)	9 % (8)	
Positivo	49 % (22)	49 % (23)	49 % (45)	
Bordes	92			P=0.34
Desconoce	47 % (21)	34 % (16)	40 % (37)	
Negativo	38 % (17)	40 % (19)	39 % (36)	
No valorable	2 % (1)	11 % (5)	7 % (6)	
Positivo	13 % (6)	15 % (7)	14 % (13)	
Metástasis a Ganglios Pélvicos	92			P=0.58
Desconoce	58 % (26)	64 % (30)	61 % (56)	
Negativo	29 % (13)	30 % (14)	29 % (27)	
Positivo	13 % (6)	6 % (3)	10 % (9)	
Parametrios	92			P=0.95
Desconoce	67 % (30)	68 % (32)	67 % (62)	
Negativo para Neoplasia	27 % (12)	23 % (11)	25 % (23)	
Positivo para Neoplasia	7 % (3)	9 % (4)	8 % (7)	
Enfermedad Metastásica Imagen	92			$\chi^2=2.08$, P=0.35
Desconoce	60 % (27)	55 % (26)	58 % (53)	
Negativo	20 % (9)	32 % (15)	26 % (24)	
Positivo	20 % (9)	13 % (6)	16 % (15)	
Etapas Clínicas	92			P=0.63
Desconoce	36 % (16)	38 % (18)	37 % (34)	
IA1	2 % (1)	4 % (2)	3 % (3)	
IA2,IB1,IB2	31 % (14)	32 % (15)	32 % (29)	
IIA	4 % (2)	9 % (4)	7 % (6)	
IB3,IIA2	11 % (5)	2 % (1)	7 % (6)	
IIB, III, IVA	13 % (6)	15 % (7)	14 % (13)	
IVB	2 % (1)	0 % (0)	1 % (1)	
Defunción	92			P=1
No	93 % (42)	94 % (44)	93 % (86)	
Sí	7 % (3)	6 % (3)	7 % (6)	

Tabla 2. Factores patológicos de pacientes menores y mayores de 40 años con diagnóstico de cáncer cervicouterino.

En términos de la clasificación OMS 2020 se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El 82% (37) de las pacientes con ≤ 39 años fueron clasificados como 1, mientras que el 64% (30) de las pacientes del grupo ≥ 40 años

se encontró dentro del mismo grupo de clasificación. Dentro del grupo de clasificación 8 2% (1) de las pacientes del grupo ≤39 años cumplieron con los criterios de inclusión, mientras que el 19% (9) de las pacientes en el grupo ≥40 años se encontraron dentro de este grupo de clasificación **Figura 5**.

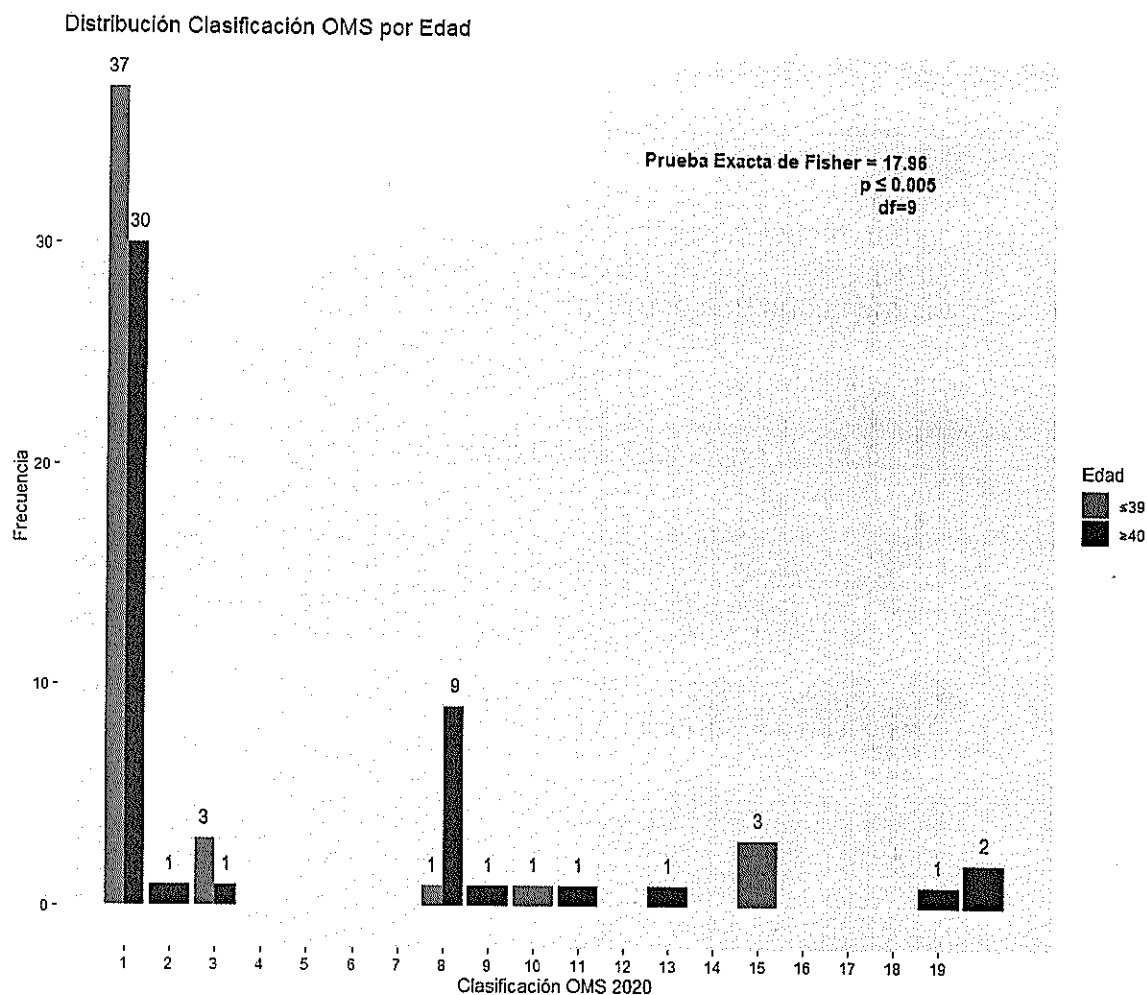


Figura 5. Representación de la clasificación del Cáncer de cérvix por la OMS 2020 en mujeres menores de 39 años (color rosa) y mayores de 40 años (color morado).

En la clasificación 15 se encontraron 7% (3) de las pacientes del grupo ≤39 años se incluyeron dentro de este nivel, mientras que 0% (0) del grupo ≥40 años se encontraron dentro de este nivel. Esto resultó en un valor significativo de $P < 0.001$ con una prueba exacta de Fisher **Tabla 2**.

En términos de la invasión angiolinfática no se obtuvo un resultado significativo, el 49% (45) de todas las pacientes tuvieron un resultado positivo, mientras que un 9% (8) salieron negativas. Al observar la prevalencia de los parámetros no se observaron diferencias significativas. El 25% (23) tuvieron una muestra negativa para neoplasias, mientras que el 8% (7) tuvieron un resultado positivo para neoplasia. En las defunciones no se observaron diferencias significativas entre los subgrupos. En total 93% (86) de las pacientes sobrevivieron mientras que el 7% (6) no sobrevivieron **Tabla 2.**

En el análisis de resultados en términos de frecuencias y prevalencias de la VPH se analizaron 88 muestras y hubo diferencias significativas entre los subgrupos de Tipo 16, con 40% (17) obteniendo un resultado negativo en el grupo ≤ 39 años, mientras que el 62% (28) del grupo ≥ 40 años tuvo un resultado negativo. 60% (26) del grupo ≤ 39 años tuvieron un resultado positivo, mientras que el 38% (17) de las pacientes del grupo de ≥ 40 tuvieron un resultado positivo resultando en una diferencia significativa con un valor de χ^2 de 4.53 con una P de 0.03. En el tipo 18 no se obtuvieron resultados significativamente distintos, en la muestra total 78% (69) de los pacientes tuvieron resultado negativo, mientras que el 22% (19) de los pacientes tuvieron resultado positivo **Tabla 3.**

VPH	Edad		Total	Valor P
	≤39 N=45	≥40 N=47		
Tipo 6	88			$\chi^2 = 0.05,$ P=0.82
Negativo	53 % (23)	51 % (23)	52 % (46)	
Positivo	47 % (20)	49 % (22)	48 % (42)	
Tipo 11	88			P=0.2
Negativo	2 % (1)	11 % (5)	7 % (6)	
Positivo	98 % (42)	89 % (40)	93 % (82)	
Tipo 16	88			$\chi^2 = 4.53,$ P=0.03
Negativo	40 % (17)	62 % (28)	51 % (45)	
Positivo	60 % (26)	38 % (17)	49 % (43)	
Tipo 18	88			$\chi^2 = 0.79,$ P=0.37
Negativo	74 % (32)	82 % (37)	78 % (69)	
Positivo	26 % (11)	18 % (8)	22 % (19)	
Tipo 31	88			P=0.31
Negativo	86 % (37)	93 % (42)	90 % (79)	
Positivo	14 % (6)	7 % (3)	10 % (9)	
Tipo 33	88			$\chi^2 = 2.7, P=0.1$
Negativo	70 % (30)	84 % (38)	77 % (68)	
Positivo	30 % (13)	16 % (7)	23 % (20)	
Tipo 34	88			P=0.49
Negativo	98 % (42)	100 % (45)	99 % (87)	
Positivo	2 % (1)	0 % (0)	1 % (1)	
Tipo 35	88			P=0.61
Negativo	95 % (41)	98 % (44)	97 % (85)	
Positivo	5 % (2)	2 % (1)	3 % (3)	
Tipo 39	88			P=0.26
Negativo	88 % (38)	96 % (43)	92 % (81)	
Positivo	12 % (5)	4 % (2)	8 % (7)	
Tipo 45	88			P=0.26
Negativo	88 % (38)	96 % (43)	92 % (81)	
Positivo	12 % (5)	4 % (2)	8 % (7)	
Tipo 51	88			P=0.15
Negativo	86 % (37)	96 % (43)	91 % (80)	
Positivo	14 % (6)	4 % (2)	9 % (8)	
Tipo 52	88			$\chi^2 = 0.14,$ P=0.71
Negativo	74 % (32)	78 % (35)	76 % (67)	

Positivo	26 % (11)	22 % (10)	24 % (21)	
Tipo 54	88			P=0.49
Negativo	98 % (42)	100 % (45)	99 % (87)	
Positivo	2 % (1)	0 % (0)	1 % (1)	
Tipo 58	88			P=0.11
Negativo	88 % (38)	98 % (44)	93 % (82)	
Positivo	12 % (5)	2 % (1)	7 % (6)	
Tipo 59	88			P=0.11
Negativo	88 % (38)	98 % (44)	93 % (82)	
Positivo	12 % (5)	2 % (1)	7 % (6)	
Tipo 62	88			P=1
Negativo	98 % (42)	96 % (43)	97 % (85)	
Positivo	2 % (1)	4 % (2)	3 % (3)	
Tipo 66	88			$\chi^2 = 1.76,$ P=0.18
Negativo	81 % (35)	91 % (41)	86 % (76)	
Positivo	19 % (8)	9 % (4)	14 % (12)	
Tipo 68	88			P=1
Negativo	100 % (43)	98 % (44)	99 % (87)	
Positivo	0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
Tipo 70	88			P=0.49
Negativo	98 % (42)	100 % (45)	99 % (87)	
Positivo	2 % (1)	0 % (0)	1 % (1)	
Tipo 73	88			P=1
Negativo	100 % (43)	98 % (44)	99 % (87)	
Positivo	0 % (0)	2 % (1)	1 % (1)	
Tipo 81	88			P=1
Negativo	98 % (42)	96 % (43)	97 % (85)	
Positivo	2 % (1)	4 % (2)	3 % (3)	

Tabla 3. Representación de la frecuencia de cada tipo de Virus del Papiloma Humano en las dos poblaciones estudiadas.

Al considerar el tipo 31, no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, en el total de las pacientes el 90% (79) obtuvieron un resultado negativo y el 10% (9) obtuvieron un resultado positivo. De una manera similar, en el tipo 33, el 77% (68) de las pacientes obtuvieron un resultado negativo, mientras que el 23% (20) tuvieron un resultado positivo con 30% (13) siendo en el grupo ≤ 39 años y 16% (7) siendo del grupo ≥ 40 años. Las pacientes en el grupo ≤ 39 años tuvieron un 88% (38) de resultado negativo y 12% (5) de resultado positivo en el tipo 59. Por el otro lado las pacientes en el grupo ≥ 40 tuvieron una tasa de resultado negativo 98% (44) y 2% (1) tuvieron un resultado positivo para el tipo 59 **Tabla 3**.

DISCUSIÓN.

En este estudio se analizaron los casos de cáncer cervicouterino invasor de un total de 92 pacientes tratados en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en un período de 2015-2019.

A pesar de lo reportado en la literatura no se pudo demostrar en nuestra población que el inicio de vida sexual activa a temprana edad fuera un factor relevante en la carcinogénesis cervical.

Nuestra población menor de 40 años mostró un mayor número de parejas sexuales en su vida, esto podría estar en relación con el aumento de riesgo de infección por Virus del Papiloma Humano que a su vez ha sido reportado como factor de riesgo significativo para el desarrollo del Cáncer cervical^[24]

El tabaquismo conocido como uno de los factores de riesgo significativos para el progreso a cáncer cervicouterino, en un estudio prospectivo se analizó la importancia de la prevención y el abandono del mismo para disminuir el riesgo de cáncer^[25]. Fue clasificado en nuestra población por paquetes-año, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas por grupo de edad.

En nuestra población las pacientes jóvenes muestran carcinomas invasores con una evolución natural de la enfermedad más corta que su contraparte, esto podría estar en relación con cánceres más agresivos. Diversos estudios han reportado una mayor frecuencia de Adenocarcinoma de cérvix en pacientes jóvenes^[26], en nuestra población se clasificó a las pacientes de la tesis piloto antes mencionada con la nueva clasificación de la OMS 2020 y se encontró una mayor frecuencia de Carcinoma espinocelular, asociado al Virus del Papiloma Humano en las pacientes jóvenes. En cuanto a la variante histológica Carcinoma adenoescamoso se encontró

diferencia significativa a favor del grupo de pacientes con edad menor o igual a 39 años.

La mayoría de la población estudiada reportó infección por el tipo 16 del Virus del Papiloma Humano, el cual se conoce como 9 veces más oncogénico que el resto^[28] y el mayormente involucrado en Neoplasia Intraepitelial Cervical y Carcinoma de cérvix.^[27]

En cuanto a obstáculos que tuvimos en nuestro estudio, uno de los más importantes fue el hecho de que para obtener la información se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente, los cuales tenían información incompleta.

CONCLUSIONES

- El grupo de mujeres menores de 40 años mostró un mayor número de parejas sexuales que su contraparte, así como mayor prevalencia de Carcinoma espinocelular asociado al VPH.
- La infección del Virus del Papiloma Humano tipo 16 tuvo una mayor prevalencia en las pacientes menores de 40 años y el tipo 59 mostró una tendencia en el mismo grupo.
- En las pacientes con diagnóstico de metástasis a distancia por estudio de imagen se observó una tendencia a diferencia en términos de defunción en comparación con las pacientes que no tuvieron metástasis a distancia.

REFERENCIAS.

1. Hernández, F., Orozco, E., Maza, L., Salgado, P., Navarro, E. & De León, M. (2020). *Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women*. *Experimental Biology and Medicine*, 0, 1-9.
2. Haro, J., Garnés, S., Ruiz, L. & Gutiérrez, J. (2020.). *Cervical cancer in marginalized communities of Western Mexico: 11 years of retrospective*. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.*, 63(1), pp.3-5.
3. Soheili, M., Keyrani, H., Soheili, M., Nasser, S. (mayo 2021). *Human Papilloma Virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers*. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran (MJIRI).*, 35:65, 1-16. 2021, De The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information. Base de datos.
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020. (2020). *Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020*. 2021, de GLOBOCAN Sitio web: <http://globocan.iarc.fr/>.
5. Oyervides, M., Pérez, A., Sánchez, C., Berlanga, A., Macedo, M., Valdéz, L., Cerda, R., Treviño, V., Barrera, H. & Garza M. (2020, marzo, 31). *Multiple HPV Infections and Viral Load Association in Persistent Cervical Lesions in Mexican Women*. *Journal Viruses.*, 12, 380, 1-14. 2021, De Pubmed Base de datos.
6. Cohen, P., Jhingran, A., Oaknin, A. & Denny, L. (2019, enero, 12). *Cervical cancer*. *The Lancet*, 393, 169-182. 2021, De Pubmed Base de datos.
7. Cheng L., Wang Y., Du, J. (2020, septiembre). *Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review*. *Vaccines (Basel)*, 8(3), 1-15. 2021, De The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information Base de datos.
8. Herfs, M., Yamamoto, Y., Laury, A. Wang, X., Nucci, M., McLaughlin-Drubin, M., Münger, K., Feldman, S., Mckeon, F., Xian, Wa. & Crum, C. (2012, enero 11). *A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the*

- pathogenesis of cervical cancer*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104(26), 10516-10521. 2021, De Pubmed Base de datos.
9. Ramachandran, D. & Dörk, T. (2021). Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Journal Cancers.*, 13,5137, 1-20. 2021, De MDPI Base de datos.
 10. Nasman A., Du J., Dalianis T. (2020). doi: 10.1111/joim.13010A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer – potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. *Journal of Internal Medicine*, 287, 134-152. 2021, De Wiley Online Library Base de datos.
 11. Vázquez, WO., Rotela, V. & Ortiz Yeimer. (2017). *Virus del Papiloma Humano: Revisión de la Literatura*. CIMEL, FELSOCEM, 22(1), 1-5. 2021, De Google Base de datos.
 12. Balasubramaniam, Sh., Balakrishnan, V., Oon, Ch. & Kaur, G. (2019). *Key Molecular Events in Cervical Cancer Development*. *Journal Medicina*, 55,384, 1-13. 2021, De Pubmed Base de datos.
 13. Roura, E., Castellsague, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., Bosch F. , Sanjose, S., Dillner, J., Gram, I., Tjnneland, A., Munk ,C., Pala, V., Palli, D., Khaw, K., Barnabas, R., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M., Fagherazzi, G., Kaaks, R., Lukanova, A., Steffen, A., Trichopoulou, A., Trichopoulos, A., Klinaki, E., Tumino, R., Sacerdote, C., Panico, S., Bueno-de-Mesquita, S., Peeters P., Lund, E., Weiderpass, E., Redondo, M. L., Sánchez , M., Tormo, M., Barricarte, A., Larranaga, N., Ekström, J., Hortlund, M., Lindquist, D., Wareham, N., Travis, R., Rinaldi, S., Tommasino, M., Franceschi, S., & Riboli, E. (2014). *Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort*. *International Journal of Cancer*, 135, 1-14. 2021, De Pubmed Base de datos.
 14. Zhang, S., Xu, H., Zhang, L. & Qiao, Y. (2020). *Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening*. *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), 1-9. 2021, De The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information Base de datos.
 15. Serrano, D., Millán, M., Fajardo, Y. & Sánchez, C. (2012). *Lesiones preinvasivas del cuello uterino*. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 38(3), 1-12. 2021, De SCIELO Base de datos.

16. Wellings, K., Collumbien, M., Slaymaker, E., Singh, S., Hodges, Z., Patel, D & Bajos, N. (2006). *Sexual behaviour in context: a global perspective*. The Lancet, 368:1706-28, 1-23. 2021, De Pubmed Base de datos.
17. Delgado M. (2019). *COMPARACIÓN DE MUTACIONES EN LOS GENES PIK3CA Y EGFR EN CARCINOMA DE CÉRVIX ENTRE MUJERES MENORES Y MAYORES DE 40 AÑOS*. (tesis de posgrado), Universidad Autónoma de Nuevo León. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología, México.
18. Louie, KS., de Sanjose, S., Castellsagué, X., Herrero, R., Meijer, C S., Shah, K., Franceschi, S., Muñoz, N. & Bosch, FX. (2009). *Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries*. British Journal of Cancer, 100, 1191–1197. 2021, De Pubmed Base de datos.
19. Alam, S, Conway, MJ, Chen, HS, Meyers, C. *The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis*. J Virol 2008; 82:1053–8
20. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer (www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-news-staff.html). (junio 30, 2020). *Vacunas contra el VPH*. 2021, de American Cancer Society Sitio web: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/7605.pdf>
21. Falcaro. M., Castañon, A., Ndlela, B., Checchi, M., Soldan, K., Lopez-Bernal, J., Ellis-Brookes, L. & Sasieni, Peter. (2021, Noviembre 3). *The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study*. The Lancet, 21, 1-9. 2021, De Google académico Base de datos.
22. Por La Redacción. (2006). *Llega a México la primera vacuna contra el virus del papiloma humano*. Proceso, 1.
23. Secretaría de Salud. (mayo 20, 2019). 181. *Se aplicarán más de un millón de vacunas contra VPH a niñas de 5° de primaria y 11 años de edad no escolarizadas*. 2021, de Gobierno de México Sitio web: [https://www.gob.mx/salud/prensa/181-se-aplicaran-mas-de-un-millon-de-](https://www.gob.mx/salud/prensa/181-se-aplicaran-mas-de-un-millon-de)

vacunas-contra-vph-a-ninas-de-5-de-primaria-y-11-anos-de-edad-no-escolarizadas

24. Isla-Ortiz D, Palomares-Castillo E, Mille-Loera JE, Ramírez-Calderón N, Mohar-Betancourt A, Meneses-García AA, Reynoso-Noverón N. Cervical Cancer in Young Women: Do They Have a Worse Prognosis? A Retrospective Cohort Analysis in a Population of Mexico. *Oncologist*. 2020 Sep;25(9):e1363-e1371. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0902. Epub 2020 May 28. PMID: 32390238; PMCID: PMC7485336.
25. Roura, E., Castellsagué, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Dillner, J., Gram, I. T., Tjønneland, A., Munk, C., Pala, V., Palli, D., Khaw, K. T., Barnabas, R. V., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., . . . Riboli, E. (2014). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 135(2), 453-466.
<https://doi.org/10.1002/ijc.28666>
26. Yang, L., Jia, X., Li, N., Chen, C., Liu, Y. & Wang, H. (2013). Comprehensive Clinic-Pathological Characteristics of Cervical Cancer in Southwestern China and the Clinical Significance of Histological Type and Lymph Node Metastases in Young Patients. *PLoS ONE*, 8(10), e75849.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075849>
27. Markowitz, L. E., Naleway, A. L., Lewis, R. M., Crane, B., Querec, T. D., Weinmann, S., Steinau, M. & Unger, E. R. (2019). Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. *Vaccine*, 37(29), 3918-3924. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.099>
28. Organización Panamericana de la Salud. (2018, 11 diciembre). *Virus del Papiloma Humano (VPH)*. Recuperado 20 de diciembre de 2022, de https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14873:sti-human-papilloma-virus-hpv&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0