

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

“PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LESIONES PREMALIGNAS Y  
CÁNCER CERVICOUTERINO EN TRABAJADORAS DE TABACALERAS EN EL  
MUNICIPIO DE ESTELÍ”

**AUTORES:**

Br. Adán de Jesús Treminio Obando

Br. Norving de la Cruz Vega Jarquín

**TUTORES:**

---

Dra. Aurora Aragón  
**MSc, PhD**

---

Dra. Darling Valverde  
**Patóloga  
oncólogo**

---

Dr. Juan Mendoza  
**Ginecólogo -**

León, 22 de Noviembre de 2016



## AGRADECIMIENTOS

### ***Al Omnipotente:***

*Creador de todas las cosas, el que nos ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer estuvimos; por ello, con toda la humildad que puede emanar de nuestros corazones, dedicamos este trabajo primeramente a Dios.*

### ***A nuestros padres:***

*Por ser el pilar fundamental en todo lo que somos. En nuestra educación, tanto académica, como de la vida. Por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.*

### ***A nuestros tutores:***

*Dra. Aurora Aragón por su gran apoyo y motivación para la culminación y elaboración de esta tesis; Dra. Darling Valverde por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de esta misión ya cumplida; Dr. Juan Mendoza por su apoyo ofrecido en este trabajo.*

*A la Lic. Martha Regina Aragón por su apoyo y gran empeño durante el transcurso de nuestra investigación.*

***Al Centro de investigación en salud, trabajo y ambiente (CISTA) y a la Asociación de Trabajadores del Campo (ATC) por el financiamiento y compañía durante el proceso de recolección de datos.***

*Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.*



## DEDICATORIA

*Dedicamos esta tesis a **Dios Padre** que supo guiarnos por el buen camino, por darnos fuerzas para seguir adelante y no desalentarnos en los problemas que se presentaban, enseñándonos a enfrentar las adversidades sin perder nunca la dignidad, y sin desfallecer en el intento.*

*Para nuestros padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, por ayudarnos en todo momento. Porque nos han regalado valores, principios, empeño y perseverancia para alcanzar nuestros objetivos.*



## ACRÓNIMOS

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**AOC:** Anticonceptivos orales combinados

**CaCu:** Cáncer de cuello uterino

**CIN:** Neoplasia cervical intraepitelial

**COC:** anticonceptivos orales combinados

**cl/L:** Células por litro

**HSIL:** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

**IVSA:** Inicio de vida sexual activa

**ITS:** Infección de transmisión sexual

**LSIL:** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

**MINSA:** Ministerio de salud

**VPH:** Virus del papiloma humano

**VPH-AR:** Virus del papiloma humano de alto riesgo

**AIS:** Adenocarcinoma in situ endocervical

**mcg / mL:** Microgramo por mililitro

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales)



## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El CaCu en países subdesarrollos representa un problema de salud pública y el VPH es el principal responsable de todos los casos. Otros factores permiten la llegada y persistencia de este virus (multiparidad, IVSA a temprana edad, tabaquismo, etc.).

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia y factores asociados a lesiones premalignas y cáncer cervicouterino en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Con un estudio transversal analítico, se estudiaron 122 mujeres trabajadoras del área de preindustria de las tabacaleras. Se recolectaron datos sociodemográficos, hábitos, antecedentes patológicos personales y familiares. Se determinó la concentración de cotinina en orina, se realizó citología cervical y las que tenían alteraciones se les realizó colposcopia y biopsia para confirmar el diagnóstico. Las variables independientes fueron edad, escolaridad, IVSA  $\leq 18$  años, uso de ACO, cotinina en orina, etc. Los datos se analizaron en el programa SPSS y se calculó: medidas de tendencia central y de dispersión, la prueba de Chi cuadrado considerando significativo aquel valor  $P < 0.05$  y se determinó la fuerza de asociación a través de OR crudo y ajustado expresado con su intervalo de confianza al 95%.

**RESULTADOS:** Los factores asociados al desarrollo de lesiones premalignas fueron: concentración de cotinina  $\geq 12$  mcg/mL (OR: 3.6; IC 95% 1.378 - 10.971), cinco o más años de uso de AOC (OR: 2.6; IC 95% 1.204 - 7.202), y mayor o igual a 3 años laborales (OR: 1.4; IC 95% 1.269 - 5.074).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de lesiones premalignas es alta. Los factores asociados fueron: concentración de cotinina  $\geq 12$  mcg/mL, cinco o más años de uso de AOC y mayor o igual a 3 años laborales. Se probó la hipótesis, ya que las mujeres con alta concentración de cotinina tienen 3.6 veces más probabilidad de desarrollar lesiones premalignas.

**PALABRAS CLAVES:** Cáncer cervicouterino, virus del papiloma humano, tabaco, cotinina.



## ÍNDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>3</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>4</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>6</b>
Objetivo general.....	6
Objetivo específico.....	6
<b>Hipótesis.....</b>	<b>7</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>8</b>
Histología del cuello uterino.....	8
<b>Cáncer cervicouterino.....</b>	<b>9</b>
Tipos histológicos de Cáncer cervicouterino.....	9
Diagnóstico de Cáncer cervicouterino y lesiones premalignas.....	11
<b>Sistema Bethesda 2014.....</b>	<b>13</b>
<b>Factores de riesgo.....</b>	<b>15</b>
<b>Nicotina: absorción y metabolismo.....</b>	<b>20</b>
<b>Cotina: características y valoración.....</b>	<b>21</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>23</b>
Tipo de estudio.....	23
Área de estudio .....	23
Población de estudio .....	24
Muestra y muestreo.....	24
Criterios de inclusión y exclusión.....	25



Fuente de información.....	25
Instrumento de recolección de datos .....	25
Procedimiento para la recolección de datos .....	26
Consideraciones éticas.....	27
Análisis de los datos.....	28
Operacionalización de variables.....	29
<b>Resultados.....</b>	<b>31</b>
Datos sociodemográficos.....	31
Prevalencia de atipias, lesiones premalignas y CaCu.....	32
Factores de riesgo.....	32
<b>Discusión.....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>40</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>41</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>42</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>47</b>



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CaCu) representa la tercera neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial. Anualmente se diagnostican 527,624 mujeres lo que corresponde a una tasa de incidencia de 14 casos por cada 100,000 habitantes, y de estas 265,672 mueren al año (Tasa de mortalidad 6.8/100,000). Esta patología en países desarrollados ha dejado de ser un problema de salud pública, no así en países en vías de desarrollo, donde es diagnosticada con más frecuencia.<sup>1</sup>

En Nicaragua el CaCu es la principal neoplasia maligna y la que causa el mayor número de muertes por cáncer. Al año se diagnostican 934 casos (Tasa de incidencia 36.2/100,000), y causa 424 muertes (Tasa de mortalidad 18.3/100,000).<sup>1</sup> Esta enfermedad representa un serio problema de salud pública conduciendo a altos costos sociales y a una baja en la economía nacional.

La infección por el Virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal de la totalidad de los casos de CaCu y de sus lesiones precursoras (premalignas). Los serotipos de alto riesgo son los que mayormente están asociados a la progresión de las lesiones premalignas. Pero de estos la infección por los serotipos VPH 16 y 18 son los que se han identificado hasta en el 80% de los casos de CaCu.<sup>2-5</sup> La única vía de adquirir la infección por VPH es la vía sexual, ya sea por contacto de los genitales o por sexo oral.<sup>6</sup>

Los demás factores de riesgo identificados están asociados a la adquisición y persistencia del VPH, estos son: Mayor número de parejas sexuales de la mujer o de su compañero,<sup>7, 8</sup> inicio de una vida sexual a temprana edad (<18 años), edad más temprana en el primer embarazo a término (<18 años), la paridad elevada ( $\geq 4$  hijos vía vaginal),<sup>9</sup> el tabaquismo,<sup>10-13</sup> infecciones de transmisión sexual,<sup>14</sup> uso de anticonceptivos orales por más de 5 años.<sup>15,16</sup>

Las mujeres que fuman tienen dos veces más riesgo de desarrollar CaCu, sobre todo fumadoras de larga evolución. Se ha demostrado que estas mujeres tienen concentraciones de nicotina y cotinina en el moco cervical más elevadas que en plasma. De igual forma las mujeres trabajadoras de tabacaleras sean o no fumadoras tienen altas concentraciones de cotinina. Este metabolito produce un mal funcionamiento de las células cervicales, una



mayor probabilidad de adquisición del VPH y una disminución de la capacidad para la eliminación del mismo, así como la disminución del aclaramiento de lesiones cervicales.<sup>17</sup>

El tamizaje mediante citología cervical ha mostrado ser efectiva, en el diagnóstico precoz de CaCu y en la detección de lesiones premalignas. Su aplicación de forma adecuada y sistemática en determinados países ha conseguido reducir en un 70-80% la incidencia y mortalidad por CaCu.<sup>17,18</sup> A diferencia, en nuestro país a pesar de los esfuerzos que se han hecho, la mayoría de los diagnósticos se realizan en estadios avanzados por la baja cobertura que tiene la citología cervical, la cual alcanza apenas el 10.7% de las mujeres en riesgo. Esto ha permitido un aumento en la morbimortalidad por esta enfermedad.<sup>19</sup>

Actualmente se continúan realizando investigaciones epidemiológicas, clínicas y de intervención que permitan una mayor visión del problema con el fin de crear medidas preventivas para disminuir la incidencia de esta enfermedad. Con este estudio se pretende determinar la prevalencia y los principales factores asociados al CaCu en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí.



## ANTECEDENTES

Un estudio piloto realizado en el año 2014, demostró que el consumo de tabaco reduce la densidad de células de Langerhans a nivel cervical, y que estaba asociado a una mayor probabilidad de adquisición y persistencia de la infección por VPH. Estos resultados experimentales también sugirieron que el tabaquismo, evaluado a través de la cuantificación de cotinina sérica, interfiere con la eficacia de los anticuerpos transmitidos por la vacuna anti VPH 16 y 18.<sup>20</sup>

Un estudio analítico ejecutado en el año 2013, informó que el riesgo de padecer NIC2 o NIC3 por: tabaquismo por sí solo, infección por VPH, y la asociación de ambos; aumentaba aproximadamente en dos, 15 y 66 veces, respectivamente. Además se reportó que el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino en las fumadoras es de 2 a 4 veces más que en las no fumadoras.<sup>21</sup>

En el 2014, se realizó en Beijing un estudio sobre la prevalencia y factores de riesgo de neoplasia cervical, donde obtuvieron una prevalencia de 12.2 casos por cada 100.000 mujeres, entre las edades de 25 a 65 años. Los factores de riesgo para LIE-AG que se encontraron en este estudio fueron: edad entre 46 a 55 años, bajo nivel educativo, sangrado poscoital, infección por *Trichomonas vaginalis*, inflamación del cuello uterino, y las verrugas genitales.<sup>22</sup>

El proyecto GLOBOCAN que estima la incidencia, mortalidad y prevalencia de CaCu en el mundo, tiene datos actualizados hasta 2012, y sostiene que en nuestro país la incidencia es de 36.2 casos por cada 100,000 mujeres.<sup>1</sup>

Los tipos de VPH de alto riesgo más prevalentes en Nicaragua son el 58, 31, 52 y 16 por orden de prevalencia, según revelan investigaciones realizadas a mujeres nicaragüenses en el 2006. También se demostró que las lesiones intraepiteliales, tanto de bajo como de alto grado, estaban causadas por VPH de alto riesgo, y que en el 63.2% de los casos de carcinoma de células escamosas estaban presentes los VPH 16 y 31. También tiene importancia mencionar que del total de la muestra solo el 6.5% de ellas eran fumadoras.<sup>23</sup>



## JUSTIFICACIÓN

Se sabe que la infección y persistencia del VPH es el único factor de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y CaCu. Sin embargo, existen múltiples factores que condicionan la llegada y persistencia de este virus, tales como mayor número de parejas sexuales de la mujer o de su compañero, inicio de una vida sexual a temprana edad (<18 años), la paridad elevada, entre otros. Además se ha demostrado que las mujeres fumadoras tienen dos veces más riesgo de desarrollar esta enfermedad a diferencia de aquellas mujeres que no fuman.

Por otro lado se ha determinado que las concentraciones de cotinina en las mujeres que trabajan en tabacaleras son altas e incluso mayores a la concentración de cotinina encontradas en las mujeres fumadoras y se ha evidenciado que la concentración de este metabolito es mucho mayor en moco cervical. Esto se ha asociado a una disminución local de células inmunitarias, mutación del gen P53 y alteraciones glandulares. Todo esto permite la llegada y persistencia del VPH por tanto puede haber probabilidad de causar lesiones premalignas y cáncer Cervicouterino.<sup>24</sup>

A pesar de estas evidencias no existen estudios en mujeres trabajadoras de tabacaleras, por lo tanto es necesaria la realización de este estudio para determinar si existe alguna relación entre este grupo laboral y el desarrollo de lesiones premalignas y CaCu con el fin de desarrollar medidas preventivas en este grupo laboral y de esta forma tratar de reducir la incidencia de esta devastadora enfermedad.

Además este estudio servirá de apoyo a los estudiantes y al personal educativo de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua- León, Puesto que estará a disposición de quien desee acceder a ella, y servirá de base científica para la realización de futuras investigaciones.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Nicaragua la tasa de mortalidad por cáncer en ambos sexos es de 3.6 por cada mil habitantes siendo los más afectados el grupo de 25 a 64 años de edad y es el CaCu el principal responsable de estas muertes. En nuestro país la tasa de CaCu es casi el doble de la tasa global en toda Latinoamérica, la cual se estima una tasa de incidencia de 36.2 por cada 100, 000 habitantes.<sup>1</sup>

Nuestro país tiene tendencia al incremento porque se ha dado más respuesta al daño que a la prevención, dado que en la atención primaria la cobertura de citología cervical es baja, la cual alcanza apenas el 10.7% de las mujeres en riesgo. Probablemente las causas sean por recursos disponibles insuficientes y lejanía geográfica lo que dificulta el acceso a este servicio.<sup>19</sup>

Por tal razón existe un incremento del número de mujeres que se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad lo que permite ofrecer pocas oportunidades de tratamiento para la mujer. Esto trae consigo un aumento en la morbimortalidad lo que acarrea altos costos sociales y un golpe directo a la economía nacional.<sup>19</sup>

A pesar de que esta problemática representa una enorme carga de salud pública, se sabe poco sobre la relación existente entre el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino en las mujeres trabajadoras de tabacaleras. Por tanto es importante determinar si existe alguna relación con esta actividad laboral y esta enfermedad que permitan una visión más amplia del problema. Por lo cual nuestra interrogante es:

**¿Cuál es la prevalencia y factores asociados a atipia celular, lesiones premalignas y CaCu en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí, entre las edades de 15 a 65 años, 2015 - 2016?**



## OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

Determinar la prevalencia y factores asociados a atipia celular, lesiones premalignas y CaCu en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí, entre las edades de 15 a 65 años, 2015- 2016.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características sociodemográficas de la población a estudio.
2. Determinar la prevalencia de atipia celular, lesiones premalignas y CaCu de la población a estudio.
3. Identificar los factores asociados a lesiones premalignas y CaCu de la población a estudio.



## **HIPÓTESIS**

Las altas concentraciones de cotinina en las mujeres trabajadoras de tabacaleras aumentan tres veces más la probabilidad de desarrollar lesiones premalignas y cáncer cervicouterino.

## MARCO TEÓRICO

### HISTOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO

La vagina y el cuello uterino están tapizados por un epitelio plano pavimentoso no queratinizante. La porción endocervical del cérvix está revestido por un epitelio columnar simple mucosecretor. El lugar anatómico de unión entre ambos epitelios, denominado zona de unión escamocilíndrica, zona escamocolumnar o, zona de transición que es asiento de constantes cambios proliferativos y de remodelación.<sup>25, 26</sup>

Durante el desarrollo, el epitelio cilíndrico del endocérvix uterino, secretor de moco, se une al epitelio escamoso que cubre el exocérvix uterino en el orificio cervical. Durante la menarca, después del primer parto o por influencia hormonal externa la unión escamocilíndrica sufre una eversión, haciendo que el epitelio cilíndrico se haga visible en el exocérvix uterino. Las células cilíndricas expuestas sufrirán, finalmente, una metaplasia escamosa y formarán una región denominada zona de transformación. Esta tiene importancia clínica porque es el lugar de asiento de las lesiones premalignas y del CaCu (ver figuras no. 1 y 2).<sup>25, 26</sup>

Figura no. 1

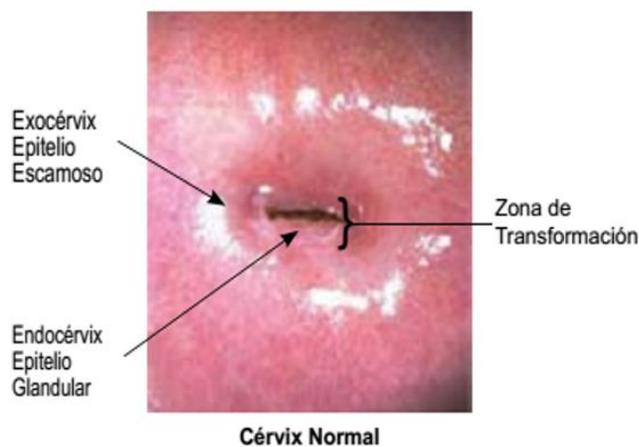
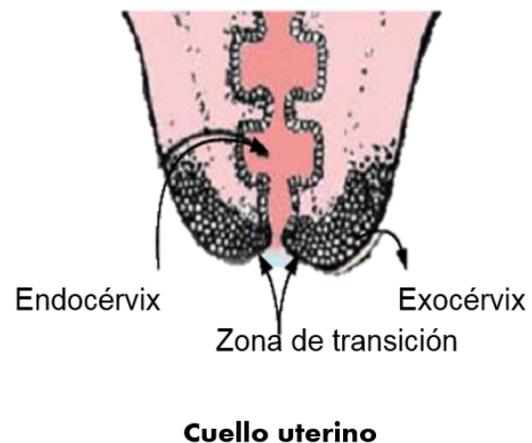


Figura no. 2





El epitelio escamoso que tapiza exocérnix y vagina está constituido por tres zonas o capas cuyas células comparten similares características citomorfológicas. En la mujer sexualmente madura, se distinguen en el epitelio escamoso de revestimiento una capa basal y parabasal, un estrato intermedio y uno superficial.<sup>26</sup>

La capa más profunda, en la que se presentan constantes cambios de tipo regenerativo, está constituida por células basales que representan la capa germinativa y que a través de su alta actividad mitótica contribuyen al crecimiento e integridad del epitelio.<sup>26</sup>

### **CÁNCER CERVICOUTERINO**

El CaCu es el resultado final de la multiplicación incontrolada, anárquica y progresivas de las células epiteliales del cérvix y ocurre más a menudo en la Unión Escamocilíndrica y Zona de Transformación del cuello uterino.<sup>25, 26</sup>

El cáncer epidermoide cervicouterino casi siempre se origina en la unión escamocilíndrica a partir de una lesión displásica previa, que en la mayor parte de los casos sigue a la infección con HPV. Aunque la mayoría de las jóvenes elimina pronto este virus, aquellas con infección persistente pueden desarrollar enfermedad cervicouterina displásica preinvasora.<sup>26</sup>

La progresión de displasia a cáncer invasor requiere varios años, pero existen variaciones amplias. Las alteraciones moleculares implicadas en la carcinogénesis cervicouterina son complejas y no se comprenden por completo. Ha sido difícil descubrir estos fenómenos moleculares comunes adicionales y los estudios demuestran una gran heterogeneidad. Por consiguiente, se sospecha que la oncogénesis se debe a efectos interactivos entre agresiones ambientales, inmunidad del hospedador y variaciones genómicas en las células somáticas.<sup>25,26</sup>

### **TIPOS HISTOLÓGICOS DE CACU<sup>26</sup>**

Los dos subtipos más frecuentes de CaCu son el adenocarcinoma y el epidermoide; este último es más predominante, comprende 85% de todos los cánceres cervicouterinos y se originan en el ectocérnix. Aunque en los últimos 30 años ha habido un descenso en la incidencia de cánceres epidermoides y aumento en la de adenocarcinomas cervicouterinos.



**Adenocarcinomas:** Estos comprenden el 10 al 15% de los cánceres de cuello uterino y se originan en las células glandulares endocervicales productoras de moco. Por su origen dentro del endocérvix, los adenocarcinomas a menudo permanecen ocultos y es posible que estén avanzados antes de que haya evidencia clínica de su presencia.

Los adenocarcinomas presentan diversos patrones histológicos compuestos por diversos tipos celulares. De éstos, los adenocarcinomas endocervicales mucinosos son los más frecuentes. Los adenocarcinomas endometrioides son los segundos en frecuencia y presentan glándulas parecidas a las del endometrio. El adenoma maligno se caracteriza por glándulas blandas al estudio citológico, de forma y tamaño anormales. Contienen una cantidad mayor de glándulas situadas en un nivel más profundo que las glándulas endocervicales normales.

➤ **Carcinomas cervicales mixtos**

Estas neoplasias cervicouterinas malignas son raras; en el estudio histológico se clasifican como adenoescamosas, adenoideas quísticas, epiteloma basal adenoideo y carcinoma de células vidriosas.

**Los adenocarcinomas adenoescamosos** no difieren mucho de los del cuello uterino. El componente escamoso está poco diferenciado y poco queratinizado. **El carcinoma de células vidriosas** tiene forma de adenocarcinoma poco diferenciado en el que las células tienen citoplasma con apariencia de vidrio molido y un núcleo prominente con nucléolos redondeados. **El carcinoma adenoideo quístico** casi siempre se presenta como una masa dura y friable. Histológicamente, este tumor se parece al adenocarcinoma con diferenciación adenoquística. Por último, **los epitelomas basales adenoideos** casi siempre tienen un comportamiento benigno. Estos tumores se caracterizan por nidos y cordones de pequeñas células ovaladas con disposición periférica en palizada.

➤ **Tumores neuroendocrinos del cuello uterino**<sup>26</sup>

Estas neoplasias malignas incluyen: a) **Los tumores neuroendocrinos de células grandes**, que son muy agresivos e incluso los cánceres en etapa temprana tienen un índice relativamente bajo de supervivencia libre de enfermedad a pesar del tratamiento con histerectomía radical y quimioterapia adyuvante.



**b) El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas:** Este tiene una población uniforme de células pequeñas con un alto índice núcleo: citoplasma.

➤ **Otros tumores malignos**<sup>26</sup>

Dentro de estos están los sarcomas y linfomas malignos. La mayoría estos tumores se presentan como una masa cervicouterina hemorrágica. Los leiomiomas cervicouterinos y los sarcomas estromales cervicouterinos tienen un pronóstico muy malo, parecido al de los sarcomas uterinos.

#### DIAGNÓSTICO DE CACU Y LESIONES PREMALIGNAS

La valoración histológica de la biopsia cervicouterina es la herramienta más utilizada para diagnosticar cáncer cervicouterino. La citología cervical (frotis de Papanicolaou) se realiza muy a menudo para detectar la presencia de este tumor, aunque ésta no siempre detecta el cáncer.<sup>26</sup>

#### **Citología cervical**

Esta prueba tiene una sensibilidad de 55 a 80% para detectar lesiones de alta malignidad, por tanto, el poder preventivo de la citología radica en la detección en serie.<sup>27</sup> Además, en mujeres con cáncer cervicouterino en etapa I, sólo 30 a 50% de los frotis citológicos individuales obtenidos se leen como positivos para cáncer. De ahí que se desaconseja el uso de la citología para la valoración de lesiones sospechosas, sino que estas lesiones deben someterse a biopsia dirigida con pinzas para biopsia de Tischler o una cureta de Kevorkian.<sup>26</sup>

La citología cervical es el método de elección de screening o detección precoz de lesiones utilizado en la actualidad, lo que ha permitido reducir la mortalidad del CaCu. Esta prueba consiste en tomar una muestra de las células mediante el raspado de las superficies epiteliales del endocérvix y exocérvix. Puede detectar la presencia de infección, inflamación, células anormales (displasia) o cáncer del cuello uterino. Las células displásicas pueden desarrollarse en un cáncer si no es descubierta y tratada inmediatamente.<sup>26</sup>



La toma de la citología cervical debe realizarse en el esquema 1-1-1-3 (anual consecutiva por tres años y luego continua cada tres años de la última); esto significa que si el resultado de la primera citología es normal, se realiza una segunda citología al año y luego una tercer citología para eliminar los posibles falsos negativos, si esta tercera citología es normal se debe citar a la usuaria para otra citología en tres años y mantener esta periodicidad, en tanto el resultado de la citología continúe negativo.<sup>19</sup>

En los casos en que la última citología haya sido tomada hace más de tres años se debe reiniciar el esquema 1-1-1-3. Las mujeres con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos severos deberán continuar con exámenes anuales.<sup>19</sup>

### **Pruebas recomendadas según la edad y los intervalos de cribado<sup>2</sup>**

- Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad.
- Mujeres menores de 21 años con historia clínica de riesgo.
- A partir de los 65 años se finalizará el cribado siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o CaCu (20 años).

### **Cribado en grupos especiales<sup>2</sup>**

- Todas las mujeres embarazadas.
- Mujeres con histerectomía previa por patología no relacionada con el CaCu o sus lesiones precursoras: No realizar cribado.
- Mujeres con antecedente de NIC2+: Cribado durante 20 años.
- Mujeres inmunodeprimidas: Citología anual a partir de los 21 años, Co-test a partir de los 30 años, cada 3 años si  $CD4 \geq 200$  cl/L o en tratamiento antirretroviral activo, anual si  $CD4 < 200$  cl/L o no tratamiento antirretroviral.

Para la realización de la citología cervical se recomienda que la mujer no esté menstruando, evite el uso de tratamientos o lavados vaginales 48 horas antes y abstenerse de relaciones sexuales 48 horas antes.



**EL SISTEMA BETHESDA (2014)**

En 1988 se hizo la estandarización para el reporte de la citología cervicouterina con el desarrollo de la nomenclatura del Sistema Bethesda (National Cancer Institute Workshop, 1989). Las revisiones ulteriores condujeron al sistema Bethesda para reporte de resultados citológicos cervicouterinos y durante el transcurso de los años se han realizado varias modificaciones y la última actualización se realizó en el año 2014. Sus componentes se presentan en la tabla 1. Desde el punto de vista clínico, los elementos claves son la valoración de la adecuación de la muestra y las anomalías de células epiteliales.<sup>28</sup>

**Tabla 1: Clasificación citológica de Bethesda, 2014<sup>28</sup>**

<b>MUESTRA TIPO:</b>
Indicar frotis convencional (prueba de Papanicolaou) vs. Preparación de base líquida vs. otra
<b>IDONEIDAD DE LA MUESTRA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas).</li> <li>• Insatisfactoria para valoración... (especificar el motivo):             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Muestra rechazada o no procesada... (Especificar el motivo).</li> <li>– Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales debido a... (Especificar el motivo).</li> </ul> </li> </ul>
<b>CATEGORIZACIÓN GENERAL(opcional)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativa para lesión intraepitelial o malignidad.</li> <li>• Células epiteliales anormales.</li> <li>• Otras</li> </ul>
<b>INTERPRETACIÓN/RESULTADO</b>
<b>Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad</b>
<b>Los hallazgos no neoplásicos (opcional reportar)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variaciones celulares no neoplásicas:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metaplasia escamosa</li> <li>– Metaplasia tubárica</li> <li>– Cambios asociados al embarazo</li> <li>– Cambios queratósicos</li> <li>– Atrofia</li> </ul> </li> <li>• Cambios celulares reactivos asociados con:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inflamación (incluye reparación típica)</li> <li>– Radiación</li> <li>– Células glandulares estado post histerectomía</li> <li>– Linfocítica (folicular) cervicitis</li> <li>– Dispositivo intrauterino (DIU)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Organismos</b>



- Trichomonas vaginalis
- Hongos morfológicamente compatibles con Cándida spp.
- Flora sugestiva de vaginosis bacteriana
- Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces spp.
- Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple
- celulares compatibles con citomegalovirus

**Otros**

Células endometriales (en una mujer de  $\geq 45$  años de edad)  
(Especifique si "negativos para lesión intraepitelial escamosa")

**Células epiteliales anormales**

**Células escamosas**

- Células escamosas atípicas (ASC):
  - de significado indeterminado (ASC-US)
  - no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H).
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL):
  - incluye: cambios por virus del papiloma humano/displasia leve / NIC 1.
    - Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL):
  - incluye: cambios por displasia moderada y severa, carcinoma in situ; NIC 2 y NIC 3.
    - Carcinoma de células escamosas.

**Células glandulares**

- Células glandulares atípicas (AGC) (especificar: endocervical, endometrial o sin especificar).
  - Células endocervicales
  - Células endometriales
  - Células glandulares
- Células glandulares atípicas, posible neoplasia (especificar endocervical o sin especificar).
- Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS).
- Adenocarcinoma.
  - Endocervical
  - Endometrial
  - Extrauterino
  - No especificado.

**Otras neoplasias malignas que:** (especificar)

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS** (descripción del método e informe del resultado)

**INTERPRETACIÓN DE CITOLOGÍA CERVICAL ASISTIDA POR COMPUTADOR**  
(especificar aparato e informar resultado)

**NOTAS DIDACTICAS Y SUGERENCIAS** (Opcional)



Si se obtienen resultados anormales en la citología se realiza una colposcopia. En esta valoración, lo ideal es identificar la zona de transformación completa y obtener biopsias adecuadas del cuello uterino y endocérvix. Las biopsias cervicouterinas por sacabocado o las piezas de conización son las más adecuadas para valorar la invasión por cáncer cervicouterino. Ambos tipos de muestra suelen contener estroma subyacente y permiten la diferenciación entre carcinomas invasores e in situ. De estas opciones, la pieza por conización aporta al patólogo una muestra de tejido más grande, y son más útiles para diagnosticar cánceres in situ y cánceres cervicouterinos microinvasores.<sup>26</sup>

### **FACTORES DE RIESGO**

La mayor parte de los cánceres cervicouterinos se originan de células infectadas con el virus del papiloma humano (VPH), que se transmite por contacto sexual. El primer coito a edad temprana, las múltiples parejas sexuales y la paridad elevada se relacionan con incidencia mucho mayor de esta neoplasia.<sup>9, 26</sup>

El mayor riesgo para el cáncer cervicouterino es la falta de detección regular con citología cervical. La mayor parte de las comunidades que han adoptado esta herramienta de detección tiene incidencias menores documentadas.<sup>26</sup>

### **Infección por el virus del papiloma humano**

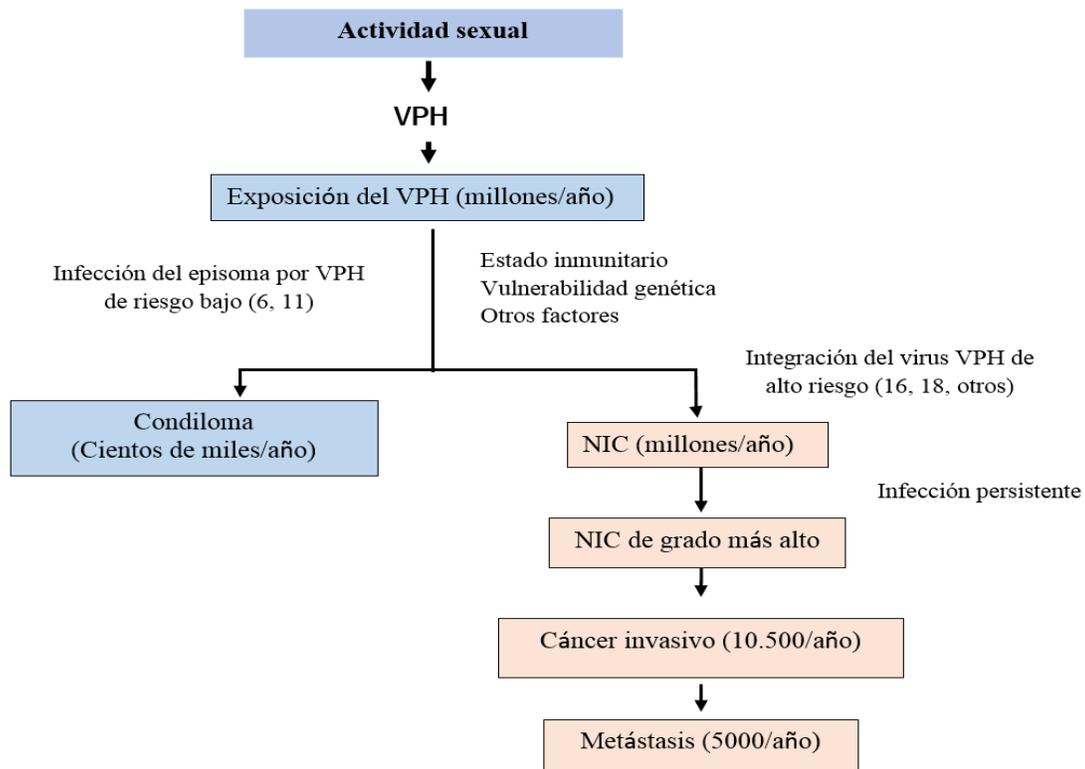
El VPH es el principal agente causal infeccioso, aunque también se menciona el virus del herpes simple 2. La mitad de los casos de lesiones intraepiteliales de alta malignidad (HSIL) y cáncer cervicouterino invasor es atribuible al serotipo 16 de HPV y un 15% de ellos se relacionó con el VPH 18.<sup>2-5, 26</sup>

El VPH presenta tropismo por las células escamosas inmaduras de la zona de transformación. La mayoría de las infecciones por VPH son temporales y se eliminan en el plazo de meses, con una respuesta inflamatoria aguda y crónica. No obstante, persiste un grupo de infecciones, de las que algunas evolucionan a neoplasia intraepitelial cervical (NIC), una lesión precursora a partir de la cual se desarrollan la mayoría de los carcinomas de cuello infiltrantes.<sup>25</sup>



Aunque la infección por VPH afecta a las células escamosas más inmaduras de la capa basal, la replicación del ADN del VPH tiene lugar en las células escamosas suprayacentes, más diferenciadas. El ADN de estas células escamosas no se replica en este estadio de maduración, pero sí lo hace en las que están infectadas por el VPH como consecuencia de la expresión de dos oncoproteínas potentes codificadas por el genoma del VPH, denominadas E6 y E7. Ambas proteínas E6 y E7 se unen a dos supresores tumorales críticos, p53 y Rb, respectivamente, inactivándolos. En consecuencia, se favorece el crecimiento y aumenta la susceptibilidad a otras mutaciones que, finalmente, podrían provocar carcinogénesis.<sup>25</sup>

**Figura 3:** Posibles consecuencias de la Infección por el virus del papiloma humano (VPH). La progresión se asocia a la integración del virus y a la adquisición de nuevas mutaciones.



**Fuente:** Robbins, Patología Humana.<sup>25</sup>

Los serotipos reconocidos de VPH se pueden clasificar como de alto o bajo riesgo, según su propensión a inducir carcinogénesis. La infección por VPH de alto riesgo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una NIC o un carcinoma (fig. 3). Dos cepas de VPH de alto riesgo, los tipos 16 y 18, son responsables de aproximadamente el 80% de los



casos de NIC y carcinoma cervical. En general, las infecciones con serotipos de VPH de alto riesgo tienen más probabilidades de persistir, lo que supone un factor de riesgo de progresión a carcinoma.<sup>25</sup>

La progresión de las displasias cervicales a cánceres cervicales puede atribuirse a factores variados, como el estado inmunitario y hormonal o la infección simultánea por otros agentes de transmisión sexual (ver figura 3). Normalmente una NIC comienza como una displasia de grado bajo, evoluciona a displasia moderada y con el tiempo a una displasia grave. Aunque se han descrito excepciones, y algunas pacientes presentan ya una NIC 3 cuando se diagnostica la afección por primera vez. En términos generales, cuanto mayor sea el grado de NIC, mayor será el de progresión.<sup>25</sup>

Este modelo de progresión gradual de la carcinogénesis cervical (de LIE-BG a LIE-AG) está siendo sustituido por un nuevo paradigma en la historia natural del CaCu, que se puede resumir como cuatro etapas medidas de forma fiable: <sup>29</sup>

- ❖ Adquisición del VPH
- ❖ Persistencia del VPH (en comparación con la eliminación del virus)
- ❖ La progresión de una infección persistente a una lesión precancerosa
- ❖ La invasión local

Se estima que el 50 % de las mujeres sexualmente activas (y hombres) están expuestas al VPH vez en su vida. Sin embargo, muchos expertos creen que prácticamente todos los adultos sexualmente activos han sido infectados por el VPH por las siguientes razones: <sup>29</sup>

- La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, pueden ir y venir entre las medidas de VPH.
- Hay más de 40 tipos de VPH que infectan el tracto genital inferior completamente, incluyendo la vagina.

La mayoría de las infecciones por VPH, incluidos los genotipos de VPH cancerígenos, por lo general se resuelven dentro de 6 a 12 meses. Sin embargo, las mujeres con infecciones por VPH cancerígenos persistentes están en riesgo de desarrollar lesiones premalignas, aunque no todas las infecciones persistentes progresan. En los Estados Unidos, la edad



media de las lesiones precancerosas detectadas citológicamente se produce aproximadamente 10 años después de la edad mediana de la primera relación sexual.<sup>29</sup>

### **Multiparidad**

La paridad tiene una relación significativa con cáncer de cuello uterino.<sup>15, 16</sup> Los datos acumulados de estudios de casos y testigos indican que la paridad elevada aumenta el riesgo de desarrollar esta neoplasia maligna. Las mujeres con antecedente de siete embarazos de término tienen un riesgo casi cuatro veces más alto, y aquellas con uno o dos tienen un riesgo dos veces mayor que las nulíparas.<sup>9, 26</sup>

### **Anticonceptivos orales combinados (AOC)**

Las usuarias activas de AOC y las que tienen nueve años de uso tienen un riesgo mucho más alto de desarrollar carcinoma epidermoide y adenocarcinoma del cuello uterino.<sup>26</sup>

Estudios *in vitro* sugieren que las hormonas podrían tener un efecto permisivo en el crecimiento del cáncer cervicouterino al fomentar la proliferación celular y así permitir que las células sean vulnerables a las mutaciones. Además, el estrógeno actúa como fármaco antiapoptótico, permite la proliferación de células infectadas con tipos oncógenos de VPH. En mujeres con DNA de VPH y que usan AOC, los riesgos de carcinoma cervicouterino aumentan hasta cuatro veces en comparación con aquellas con VPH que nunca usaron AOC.<sup>26</sup>

La mejor evidencia disponible sobre estudios epidemiológicos de CaCu concluye en que el uso de AOC por más de 5 años aumenta el riesgo de cáncer invasivo de cuello uterino, pero disminuye luego de 10 años de finalizado su uso.<sup>30</sup>

### **Actividad sexual**

Está demostrado que el aumento en el número de parejas sexuales y la edad temprana al momento del primer coito incrementa el riesgo de cáncer cervicouterino. La existencia de más de seis parejas sexuales en toda la vida impone un aumento significativo en el riesgo relativo de cáncer del cuello uterino. Además, está confirmado que la abstinencia de actividad sexual y la protección con métodos de barrera durante el coito disminuyen la incidencia de dicha neoplasia.<sup>26</sup>



## **Determinantes sociales**

El menor nivel educativo, edad avanzada, obesidad, hábitos dañinos y residencia en un vecindario pobre, tienen una relación con menores índices de detección de CaCu. Las mujeres que viven en vecindarios pobres, en especial tienen acceso limitado a la detección y podrían beneficiarse con programas que llegan a las comunidades y aumenten la detección mediante el Papanicolaou.<sup>26</sup>

## **Tabaquismo**

Tanto el tabaquismo activo como el pasivo incrementan el riesgo de cáncer cervicouterino. Entre las mujeres infectadas con VPH, las fumadoras activas y previas tienen una incidencia dos a tres veces mayor de HSIL o cáncer invasor.<sup>10-13</sup> Entre los tipos de cáncer cervicouterino, el tabaquismo activo se relaciona con un índice mucho más alto de cáncer epidermoide, pero no con adenocarcinoma.<sup>26, 31</sup>

Los niveles de nicotina y cotinina aumentan hasta 44 veces en el moco cervical en comparación con los niveles séricos. Estos metabolitos causan una disminución la densidad de células de Langerhans en el moco cervical, aumentando la probabilidad de adquirir una infección por VPH. Además, en el moco cervical son convertidos en nitrosaminas que tienen acción cancerígena, ya que causan mutación del gen supresor de tumor P53 produciendo una disminución en la capacidad de reparación del ADN lo que contribuye al crecimiento cancerígeno.<sup>20, 31, 32</sup>

## **NICOTINA: ABSORCIÓN Y METABOLISMO**

La nicotina es una amina natural de las hojas del tabaco que está compuesta por un anillo de piridina y pirrolidina. Los efectos de la nicotina en el organismo consisten en un aumento de la frecuencia del pulso cardíaco, la presión sanguínea, un aumento de los ácidos grasos libres en plasma, la movilización de glucosa en la sangre y un aumento de catecolaminas. Fumar cigarrillos es la forma más frecuente de consumo de nicotina. La concentración promedio de nicotina en los cigarrillos es de 10 a 14 mg y la media de la nicotina absorbida al fumar es de 1 a 1.5 mg.<sup>33</sup>



La absorción de la nicotina puede ocurrir a través de la cavidad oral, las fosas nasales, la piel, los pulmones, la vejiga urinaria y el tracto gastrointestinal. La velocidad de absorción a través de las membranas biológicas es un proceso dependiente del pH. La nicotina es una base débil (alcaloide) que tiene un  $pK_a = 8.0$ , por lo tanto en ambientes ácidos, se encuentra en estado ionizado y no se absorbe eficientemente.<sup>33</sup>

La nicotina se metaboliza ampliamente y tiene una vida media corta de alrededor de 2 horas en plasma.<sup>21</sup> Su metabolismo puede dividirse en dos fases. La fase I consiste en la oxidación microsomal por las enzimas de la familia CYP450, principalmente CYP2A6. Posteriormente, en la fase II se glucuroniza por acción de las enzimas uridil-glucuronosil-transferasas (UGTs). La nicotina se metaboliza principalmente en el hígado, pero también se ha demostrado que puede ocurrir en otros órganos como en los pulmones. En humanos cerca del 70 a 80% de la nicotina es convertida a cotinina y cuantitativamente éste es el metabolito más importante de la nicotina.<sup>34</sup>

La primera fase del metabolismo de la nicotina a cotinina está mediado por la enzima CYP2A6, la cual produce  $\Delta 1, (5')\text{-ion iminium-nicotina.}$ , luego este compuesto es oxidado por la enzima *aldehído oxidasa* produciendo la cotinina, la cual tiene una vida media de hasta 40 horas. Aunque la mayoría de la nicotina es metabolizada a cotinina, solo del 10 al 15% de la nicotina absorbida aparece en la orina como cotinina. Posteriormente la cotinina es convertida a trans-3'-hidroxicotinina (3HC) por la enzima CYP2A6. La 3HC es el principal metabolito detectado en la orina de fumadores. En la segunda fase del metabolismo la cotinina y la 3HC son glucuronizadas por acción de las enzimas UGTs para producir N-glucurónido de cotinina y O-glucurónido de 3HC, lo que resulta en moléculas que son más polares y por lo tanto de fácil excreción por la orina.<sup>35</sup>

Por otro lado la combustión de la nicotina produce 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) que es específico del humo del cigarrillo y también es metabolizado por las enzimas CYP450 y enzimas transferasas.<sup>36</sup> La NNK se transforma a 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL) en la primera fase de su metabolismo, la cual es altamente carcinógena, ya que puede formar aductos en el ADN y producir mutaciones importantes, como mutaciones en el gen *K-RAS* asociadas con el desarrollo de



cáncer. Por lo cual la Agencia Internacional de Investigación Contra el Cáncer (IARC) ha clasificado a la NNK dentro del grupo I de carcinógenos por su comprobada asociación con desarrollo de cáncer.<sup>24</sup>

Además se ha demostrado que la 2' hidroxilación de la cotinina puede producir cetoácidos y a partir de estos generar NNK en un 5.7% del total de cotinina producida, por lo tanto la NNK podría formarse de manera endógena en las personas que utilizan los productos de tabaco, lo que resulta en la exposición a este agente cancerígeno.<sup>37</sup>

### **COTININA: CARACTERÍSTICAS Y VALORACIÓN**

Es el metabolito, no psicoactivo, principal producto de la degradación hepática de la nicotina (70%), tras un proceso de oxidación por las enzimas citocromo P-450 y aldehído oxidasa.

#### **•Características<sup>38</sup>**

Aparece en la sangre a los pocos minutos de fumar y los niveles pico entre la primera y segunda horas (niveles sanguíneos 10 y 15 veces superiores a la nicotina). Posee una semivida intermedia, de 15 a 20 horas en adultos (rango 11 a 37 horas), 19 horas en saliva de adolescentes y de 37 a 160 horas en la de niños. Se detecta en orina hacia las 2 horas, y a las 72 se ha eliminado más del 90%.

La sensibilidad y especificidad para la discriminación entre fumadores y no fumadores es alta (sensibilidad del 81% al 90% y especificidad del 90 al 100%).

#### **Valoración<sup>38</sup>**

Es uno de los mejores marcadores y, aunque generalmente se mide en sangre, por ser los niveles más estables, también puede hacerse en orina, saliva e incluso pelo. La relación de la cotinina en saliva respecto a la sangre es de 1, 3 (rango 1,1-1,4)

El punto de corte en población general para plasma o saliva es de 10 ng/ml tanto para adultos como adolescentes, en orina de 200 ng/ml, y en pelo  $\geq 0,3$  ng/ml en adultos.

En general se considera que los niveles de cotinina aumentan a medida que aumenta el número de cigarrillos fumados por día; cifras por encima de 200 ng/ml son indicativas de



un elevado consumo. Además, existe una buena correlación entre la exposición al tabaco ambiental y los niveles de cotinina en sangre, entre 2 y 10 ng/ml.

Así, las concentraciones medias de cotinina en orina serían, para los no fumadores de 17 ng/ml, para los fumadores de 1 a 19 cigarrillos/día de 3,516 ng/ml y para los de  $\geq 20$  cigarrillos/día de 7.179 ng/ml.<sup>38</sup>



## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de Estudio:** Corte transversal analítico.

**Área de estudio:** El municipio de Estelí está ubicado en la región central norte de Nicaragua y es el principal centro de servicio y comercio de la región segoviana. En este municipio existen 35 grandes fábricas que manejan el proceso del tabaco hasta la producción de puros y emplean entre 15 y 18 mil personas. El 62% del personal ocupado en este rubro son mujeres. Si se considera todo el proceso productivo, incluyendo las fincas tabacaleras, son 30 mil las personas que viven del tabaco.

Cada tabacalera cuenta con un área de campo y prefábrica. En el campo se cultiva la planta de tabaco, y se encuentra distribuido por fincas (en la zona rural) y áreas donde se almacena la hoja una vez que se corta. Las prefábricas son un sector más activo que se ubica en la zona urbana, y se divide a su vez en 4 áreas: Ver tabla 2.

**Tabla 2. Distribución del área de prefabricas de las tabacaleras.**

Áreas de prefábrica	Actividad
<b>Despalillo y escogida</b>	Clasificación de la hoja de tabaco por calidad y textura.
<b>Capas</b>	Selección de las hojas de acuerdo al tamaño (grande, mediana y pequeña) y color (oscura, clara).
<b>Curación y secado</b>	Secado de la hoja y se valora su temperatura, la cual debe oscilar entre los 80 y 120°celsius.
<b>Pureros y empaque</b>	Elaboran y escogen los puros por calidad, colores, y tamaños.

En el área de despalillo las mujeres procesan hasta 30-40 libras diariamente, y cada libra tiene entre 100 y 150 hojas, dependiendo del grosor. En todas las áreas de la prefábrica se trabaja en un ambiente cerrado, con poca ventilación y sus trabajadores no hacen uso de medios de protección al momento de manipular dicha hoja. Por cada prefábrica existe un promedio de 120 trabajadores de los cuales el 75% corresponde a mujeres, que su mayoría son del área urbana de la ciudad y las demás proceden de comunidades cercanas. Por ser las prefábricas el área donde más mujeres laboran se realizó aquí el estudio de investigación.



Mujeres trabajando en el área de despallido de la prefábrica de la tabacalera ASP

### **Población de Estudio:**

El estudio se realizó con mujeres entre las edades de 15 a 65 años que laboran en dos tabacaleras del municipio de Estelí, específicamente en el área de prefábrica. Estas tabacaleras fueron seleccionadas de acuerdo a criterios de conveniencia (accesibilidad, factibilidad, disponibilidad) y facilitado por la Asociación de Trabajadores del Campo (ATC), siendo la población total de 200 mujeres.

### **Muestra y muestreo:**

Se calculó el tamaño de la muestra utilizando el programa estadístico EPI INFO versión 7, donde se asumió una prevalencia del 50%, con nivel de confianza del 95%, con margen de error del 5%, dando como resultado que la muestra debía alcanzar las 122 mujeres. Dado que el número de mujeres es diferente en cada tabacalera y con el fin de controlar sesgos en la selección de las participantes, la muestra calculada se estratificó por tabacalera y se distribuyó de forma proporcional de acuerdo al número de mujeres que trabajan en cada una de ellas.



Se hizo una selección aleatoria según la lista de mujeres que habían participado en la primera etapa de este estudio (donde se tomó la muestra de orina para el análisis de cotinina). Aquellas mujeres que decidieron participar y no estaban incluidas en la primera etapa se les tomo la muestra de citología cervical, pero se excluyeron para el análisis de este estudio.

**Criterios de inclusión:**

- ❖ Mujeres entre las edades de 15 a 65 años que haya iniciado actividad sexual.
- ❖ Ser trabajadora activa del área de prefábrica.
- ❖ Que haya participado en la primera parte de este estudio realizado en el año 2015. <sup>39</sup>

**Criterios de exclusión:**

- ❖ Mujeres con histerectomía previa por patología relacionada con el CaCu o sus por lesiones premalignas.

**Fuente de información:**

Se utilizó fuente primaria correspondiente a los datos obtenidos mediante la aplicación del cuestionario, los resultados de citología cervical y la concentración de cotinina en orina.

**Instrumento de recolección de datos**

Se utilizó un cuestionario que recolectó datos sociodemográficos (edad, sexo, escolaridad, procedencia), hábitos personales, antecedentes patológicos personales y familiares. Además cuenta con un apartado que incluye el resultado y la interpretación de la citología cervical. El tiempo máximo de su llenado fue de aproximadamente de 10 minutos.

**Procedimientos para la recolección de datos**

Se procedió a explicar la metodología de trabajo al personal encargado de la administración de la tabacalera para contar con su autorización y apoyo. Además a las trabajadoras se les impartió una charla sobre el cáncer cervicouterino y la situación actual de esta enfermedad en nuestro país, para motivar la participación de las trabajadoras.

A las mujeres que decidieron participar voluntariamente en el estudio se les entrego la hoja de consentimiento informado para que lo leyeran (a quienes eran analfabetas se les facilitaba



la lectura del documento), y una vez que aceptaban participar en el estudio firmaron la hoja sobre la línea horizontal correspondiente. Luego se procedió al llenado del cuestionario.

Posteriormente cada participante se trasladó a un cuarto de exploración acondicionado por la misma administración de la empresa, con el fin de contar con el ambiente necesario para la toma de citología cervical (buena iluminación, una cama, ventilación adecuada, etc.), se les garantizó privacidad durante su atención, evitando la entrada y salida de personal no autorizado, de manera que la paciente se sintiera cómoda. Luego una licenciada en enfermería con experiencia informaba previamente el procedimiento para la toma de citología a la paciente (cuyo procedimiento ya estaba plasmado en la hoja de consentimiento informado).

Las mujeres que cursaban con su ciclo menstrual o aquellas que estaban usando tratamiento vaginal o habían tenido relaciones sexuales o lavado vaginal 48 horas antes no se les tomó muestra para la citología. Sin embargo esto no represento un problema dado que la muestra se tomó en otro momento del estudio. Los datos personales de cada paciente fueron registrados en la hoja de solicitud y reporte de resultados de citología cervical vigente en nuestro país.

Una vez preparada la usuaria se le pedía que subiera a la cama de exploración y se auxiliaba para adoptar la posición ginecológica. Haciéndose uso de guantes de látex estériles y espéculos desechables, se procedió a tomar la muestra endo-exocervical con citocepillo y espátula de Ayre respectivamente. Se colocaron las muestras en un portaobjeto 22 x 64 mm y 5 segundos después se les aplicaba spray fijador M-Fix.

Una vez fijada la muestra se rotularon con un código único para cada participante equivalente al usado en el cuestionario y luego fueron colocadas en una cestilla de transporte, para su posterior traslado al departamento de patología del HEODRA, donde fueron analizadas por médico especialista del área de patología.

Las muestras de orina fueron obtenidas en la primera parte de esta investigación que se realizó en el año 2015 y que fueron utilizadas en el estudio de *“Exposición a nicotina en trabajadores del área de campo y pre-industria de las tabacaleras de Estelí”*, realizado ese mismo año.<sup>39</sup> Se le explico a cada participante la forma adecuada para tomar la muestra y así evitar la contaminación de la misma. Se utilizaron frascos estériles con capacidad de 50 mL,



los cuales fueron rotulados con el código asignado para cada participante. Posteriormente las muestras se almacenaron en un termo a una temperatura inferior a 5 grados Celsius, luego fueron transportadas a un sitio donde se congelaron a -20 grados Celsius.

Una vez obtenido el total de muestras se transportaron en hielo al laboratorio químico del CISTA, edificio C. Campus Medico de la UNAN – León donde fueron analizadas por técnicos de laboratorio certificados.

### **Consideraciones éticas**

#### **Consentimiento informado**

Antes de aplicar el cuestionario y tomar la citología cervical, se les explicó a las participantes el objetivo y la finalidad del estudio. Se les entregó la hoja de consentimiento informado para que fuese leído y aprobado por ellas mismas. La hoja también indicaba cómo contactar a los responsable del estudio, en caso de que tuviesen preguntas u observaciones posteriormente.

#### **Confiabledad de los datos**

Se utilizaron codificadores previamente establecidos para manejar las muestras y los cuestionarios. Sin embargo, se mantuvo un enlace con un identificador personal que permitía localizar a la persona en caso de necesidad de referencia médica. Todos los materiales y documentación se mantuvieron en un lugar seguro con acceso restringido. Los resultados de las muestras de citología cervical fueron proporcionados por médico patólogo con experiencia.

#### **Conducta de los casos**

A cada una de las participantes se le entregó personalmente los resultados de citología cervical en un periodo de aproximadamente 1 mes. Las pacientes cuyos resultados presentaron alteraciones fueron atendidas por ginecólogo especialista en oncología del HEODRA para la realización de IVAA (inspección visual con ácido acético), colposcopias y biopsias si era necesario. Se les brindó recomendaciones por especialista y luego fueron transferidas a los servicios médicos del Ministerio de Salud local, institución con la que previamente se coordinó su atención médica adecuada.



Para la realización de esta investigación se contó con la aprobación del comité de ética e investigaciones médicas de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-León. El estudio es catalogado sin riesgo y carece de conflicto de interés.

### **Análisis de los datos**

Para el análisis de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Para establecer las características sociodemográficas de las mujeres en estudio se realizó análisis univariado de las respectivas variables: Edad, Procedencia, Estado civil actual, Nivel educativo, de las cuales se calculó las distribuciones de frecuencia y de dispersión (media, desviación típica, frecuencias absolutas, porcentaje).

Para el cálculo de la prevalencia se dividió el número de casos, según los grupos etarios, entre el total de la población.

Para determinar el punto de corte de cotinina se dividió la población en tres grupos (a) menor de 7 mcg/mL, b) 7.1 a 11.9 mcg/mL, c)  $\geq 12$  mcg/mL), luego se calcularon los percentiles y se tomó el percentil 75, siendo  $\geq 12$  mcg/mL el punto de corte asumiendo que a partir de 12 se encuentran valores muy altos hasta 47.16 mcg/mL.

Se realizó un análisis univariado, bivariado y estratificado para las variables edad, número de hijos, números de parejas sexuales, tabaquismo, antecedentes de ITS, edad de IVSA, concentración de cotinina en orina, entre otras, en asociación con la variable lesiones premalignas, tratando de encontrar la posible asociación entre los factores que potencian el problema estudiado.

Se calculó la prueba de Chi cuadrado, considerándose de significancia estadística aquel valor  $P < 0.05$ . Luego se determinó la fuerza de asociación a través de Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza al 95%. Posteriormente se realizó una regresión logística para obtener OR ajustados y controlados por potenciales factores de confusión como la edad, etc. Estos incluyeron valor de  $p < 0.05$ , Chi Cuadrado de Pearson, OR y ajustado, IC 95%.

**OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>VALOR</b>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento del llenado del cuestionario.	15 a 19 años 20 a 29 años 30 a 39 años 40 a 49 años 50 a más
<b>Procedencia</b>	Lugar donde habita el participante en el momento del estudio.	1. Rural 2. Urbano
<b>Años laborales</b>	Tiempo transcurrido desde el ingreso a la prefabrica hasta el momento del llenado del cuestionario.	Años de trabajo
<b>Nivel educativo</b>	Nivel escolar alcanzado hasta el momento, o hasta que finalizó sus estudios.	1. Ninguno 2. Primaria incompleta 3. Primaria completa 4. Secundaria incompleta 5. Secundaria completa 6. Educación superior
<b>Estado civil actual</b>	Relación marital que actualmente tiene la participante	1. Soltera 2. Casada 3. Unión estable 4. Viuda
<b>Edad de primera relación sexual</b>	Edad cumplida en años que tenía al momento de su primer contacto sexual	Años de edad
<b>Número de hijos</b>	Cantidad de hijos hasta el momento de la entrevista	Número de hijos
<b>Compañeros sexuales</b>	Numero de compañeros sexuales que ha tenido en toda su vida	1. Menor de tres 2. Mayor o igual a tres
<b>Tipo de método anticonceptivo</b>	Método anticonceptivo usado por la participante, según clasificación de normativa de planificación familiar del MINSA vigente	1. Ninguno 2. Natural 3. Preservativo 4. Hormonal
<b>Anticonceptivos orales combinados</b>	Años de uso de anticonceptivos orales combinados	Años de uso
<b>Fumadora</b>	Mujer que ha fumado al menos un cigarrillo al día en los últimos 6 meses	Número de cigarrillos fumados en el día



<b>Fumadora pasiva</b>	Mujer que no fuma pero que respira el humo de tabaco ajeno o humo de segunda mano o humo de tabaco ambiental	1. Si 2. No
<b>Tipo de CaCu</b>	Neoplasia epitelial maligna que se origina de células del cuello uterino.	1. Epidermoide 2. Adenocarcinoma
<b>Atipia Escamosa</b>	Células escamosas atípicas identificadas mediante citología cervical y reportada según Bethesda 2014.	1. ASC-US 2. ASC-H
<b>Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado</b>	Lesión escamosa intraepitelial identificada mediante citología cervical que incluyen NIC I o cambios celulares inducidos por el VPH reportada según Bethesda 2014.	1. Si 2. No
<b>Lesión Escamosa intraepitelial de alto Grado</b>	Lesión escamosa intraepitelial identificada mediante citología cervical que incluyen NIC 2, NIC 3 o carcinoma in situ reportada según Bethesda 2014.	1. Si 2. No
<b>Anormalidades de células glandulares</b>	Identificación, mediante la citología cervical, de alteraciones de células glandulares endocervicales, endometriales o de localización inespecífica y clasificadas según Bethesda 2014	1. Si 2. No
<b>Carcinoma de células escamosa invasor</b>	Lesión celular que atraviesa la membrana basal identificada mediante citología cervical y reportada según Bethesda 2014	1. Si 2. No
<b>Atipia glandular</b>	Atipia de células glandulares que puede ser endometrial, endocervical, no especificable o no se descarte neoplasia.	1. Si 2. No
<b>Concentración de cotinina en orina</b>	Cantidad de cotinina contenida en la orina al término de la jornada laboral de las mujeres trabajadoras de tabacaleras.	1. $\geq 12$ mcg/mL 2. $< 12$ mcg/mL

**RESULTADOS****DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.**

En este estudio se incluyeron 122 mujeres trabajadoras de tabacaleras del municipio de Esteli. La edad promedio fue de 36 años (15-63; Min-Max). El grupo etario de mayor participación fue entre las edades de 20 a 29 años (30.3%). En cuanto a la procedencia la mayoría de las mujeres eran del área urbana (69.7%). Según el estado civil la mayoría tienen pareja, predominando la unión estable sobre las casadas (38.5% vs. 23%), el resto son solteras (36.9%). La mayoría de las participantes tienen educación primaria (44.3%) y de estas más de la mitad no lograron concluir este nivel. Así mismo de la educación secundaria (39.3%) más de la mitad no la concluyeron. De forma global la mayoría de las participantes tienen bajo nivel educativo (ver tabla 1).

**Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas de las mujeres trabajadoras de tabacaleras del municipio de Estelí, 2016**

Variables		(n=122)	(%)
<b>Edad</b>	15 a 19 años	4	3.3
	20 a 29 años	37	30.3
	30 a 39 años	36	29.5
	40 a 49 años	30	24.6
	50 a más	15	12.3
<b>Procedencia</b>	Rural	37	30.3
	Urbana	85	69.7
<b>Estado civil actual</b>	Soltera	45	36.9
	Casada	28	23
	Unión estable	47	38.5
	Viuda	2	1.6
<b>Nivel educativo</b>	Ninguno	11	9
	Primaria incompleta	35	28.7
	Primaria completa	19	15.6
	Secundaria incompleta	33	27
	Secundaria completa	15	12.3
	Educación Superior	9	7.4

**Fuente:** Cuestionario aplicado a las mujeres trabajadoras de tabacaleras, Estelí – 2016.

**PREVALENCIA DE ATIPIAS, LESIONES PREMALIGNAS Y CACU.**



En la tabla 2, se puede ver que algunas mujeres presentaron atipia celular (3.3%) predominando la ASC-H sobre la ASC-US (2.5% vs. 0.8%). Por otro lado la prevalencia de lesiones premalignas es alta (12.3%), siendo la LIE-BG la más frecuente (9%) que LIE-AG (3.3%). Las mujeres más afectadas por LIE-BG son las que tienen entre 30 a 39 años (13.9%) seguidas de las de 40 a 49 años (13.3%); así mismo la LIE-AG afecta más a las mujeres mayores de 40 años (13.4%). La prevalencia de CaCu es 0% dado que no se encontró ningún caso.

**Tabla 2. Prevalencia de atipias, lesiones premalignas y CaCu según edad en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí, 2016.**

Resultado de citología	15 – 19 a n (%)	20 – 29 a n (%)	30 – 39 a n (%)	40 – 49 a n (%)	≥ 50 a n (%)	Total n (%)
<b>Atipia Celular</b>						
ASC-H	0	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (3.3)	0	3 (2.5)
ASC-US	0	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.8)
<b>Lesiones Premalignas</b>						
LIE – BG	0	2 (5.4)	5 (13.9)	4 (13.3)	0	11 (9.0)
LIE – AG	0	1 (2.7)	0	2 (6.7)	1 (6.7)	4 (3.3)

**Fuente:** Cuestionario aplicado a las mujeres trabajadoras de tabacaleras, resultado de cotinina en orina y reporte de citología cervical.

### FACTORES ASOCIADOS

En la tabla 3, están distribuidos los factores asociados según número y porcentaje. La mayoría de las mujeres iniciaron vida sexual activa (82%) y tuvieron su primer embarazo (58%) antes de los 18 años y un poco menos de la mitad llegaron a tener de uno a dos hijos (43.4%). De acuerdo a los anticonceptivos hormonales predomina el uso de inyectables sobre los gestágenos orales (68.3% vs. 31.7%). En cuanto al hábito de fumado más de la mitad son fumadoras pasivas (53.3%), mientras que las fumadoras activas son pocas (1.6%). Se determinó la concentración de cotinina en orina encontrándose un promedio de 15.26 mcg/mL (con un mínimo de 1.12 y un máximo de 47.17 mcg/mL) y más de la mitad (59.4%) de las mujeres tienen concentración de cotinina superior o igual a 12 mcg/mL (ver tabla 3).

**Tabla 3. Distribución de los factores asociados a lesiones premalignas y cáncer Cervicouterino en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí**



VARIABLES		n=122	%
IVSA	≤ de 18 años	100	82
	> de 18 años	22	18
Primer embarazo ≤ 18 años (n = 112)	Si	65	58
	No	47	42
Número de hijos	Ninguno	20	16.4
	1 a 2	53	43.4
	3 a 4	36	29.5
	5 a más	13	10.7
Uso de anticonceptivos hormonales (n = 82)	Gestágenos orales	26	31.7
	Inyectable	56	68.3
Antecedentes familiares de CaCu	Si	10	8.2
	No	112	91.8
Compañeros sexuales	< 3 compañeros	92	75.4
	≥ 3 compañeros	30	24.6
Fumadora activa	Si	2	1.6
	No	120	98.4
Fumadora pasiva	Si	65	53.3
	No	57	46.7
[ Cotinina ] en orina (n=101)	≥ 12 mcg/mL	60	59.4
	< 12 mcg/mL	41	40.6

**Fuente:** Cuestionario aplicado a las mujeres trabajadoras de tabacaleras, resultado de cotinina en orina y reporte de citología cervical.

En el análisis crudo de los factores asociados a lesiones premalignas en las mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí, se encontró que aquellas mujeres con edad mayor o igual a 30 años, con bajo nivel educativo, con alguna unión, multíparas y fumadoras pasivas tienen mayor tendencia a presentar lesiones premalignas sin embargo no es significativo ( $p > 0.05$ ). Los factores asociados que se identificaron fueron: usar anticonceptivos orales combinados durante cinco años o más (OR: 2.6, IC95% 1.204 –



7.202), iniciar vida sexual activa antes de los 18 años (OR: 2.1, IC95% 1.271 – 2.858), trabajar en tabacaleras durante tres años o más y tener concentración de cotinina  $\geq$  12 mcg/mL (OR: 4.2, IC95% 1.274 – 14.143), siendo todos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) (ver tabla 4).

**Tabla 4. Factores asociados a atipia celular, lesiones premalignas y cáncer cervicouterino en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí, 2016**

Variables		LIE- CaCu n: (%)	OR	IC 95%	P
Edad	$\geq$ 30 años	12 (14.8)	2.0	0.605 – 6.679	0.23
	< 30 años	3 (7.3)	-	-	-
Procedencia	Rural	5 (13.5)	1.1	0.422 - 3.128	0.79
	Urbano	10 (11.8)	-	-	-
Nivel de educativo	Nivel bajo	10 (15.4)	1.7	0.637 – 4.829	0.27
	Nivel alto	5 (8.8)	-	-	-
Estado civil actual	Con unión	12 (16.0)	2.5	0.746 – 8.418	0.11
	Sin unión	3 (6.4)	-	-	-
IVSA	$\leq$ 18 años	12 (12.0)	2.1	1.271 – 2.858	0.04
	> 18 años	3 (13.6)	-	-	-
Edad en el primer embarazo	$\leq$ 18 años	8 (12.3)	0.8	0.322 – 2.121	0.69
	> 18 años	7 (14.9)	-	-	-
Multiparidad	> 4 hijos	4 (23.1)	1.8	0.599 – 5.816	0.38
	$\leq$ 4 hijos	11 (12.4)	-	-	-
[ Cotinina ] en orina	$\geq$ 12 mcg/mL	12 (24.5)	4.2	1.274 – 14.143	0.008
	< 12 mcg/mL	3 (5.8)	-	-	-
Compañeros sexuales	$\geq$ 3 compañeros	5 (16.7)	1.5	0.569 – 4.132	0.52
	< 3 compañeros	10 (10.9)	-	-	-
Años laborales	$\geq$ 3 años	10 (13.0)	2.2	1.014 – 6.205	0.049
	< 3 años	5 (11.1)	-	-	-
Fumadora pasiva	Si	11 (16.9)	2.3	0.799 – 7.027	0.10
	No	4 (7.1)	-	-	-
Años de uso de AOC	$\geq$ 5 años	11 (19.6)	2.8	1.414 - 8.270	0.04
	< 5 años	4 (7.0)	-	-	-

**Fuente:** Cuestionario aplicado a las mujeres trabajadoras de tabacaleras, resultado de cotinina en orina y reporte de citología cervical.

En el modelo de regresión logística se observó que los factores asociados al desarrollo de lesiones premalignas fueron concentración de cotinina  $\geq$  12 mcg/mL (OR: 3.6 IC 95% 3.6;



1.378 - 10.971), cinco o más años de uso de AOC (OR: 2.6; IC 95% 1.204 – 7.202), y mayor o igual a 3 años laborales (OR: 1.4; IC 95% 1.269 – 5.074) (ver tabla 4).

**Tabla 4. Regresión logística de los factores asociados a lesiones premalignas en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí, 2016**

Variables		OR Ajustado	IC 95%
[Cotina] en orina	$\geq 12$ mcg/mL	3.6	1.378 - 10.971
Años de uso de AOC	$\geq 5$ años	2.6	1.204 – 7.202
Años laborales	$\geq 3$ años	1.4	1.269 – 5.074
IVSA	$\leq 18$ años	1.5	0.923 - 3.025

**Fuente:** Cuestionario aplicado a las mujeres trabajadoras de tabacaleras, resultado de cotinina en orina y reporte de citología cervical.



## DISCUSIÓN

Este estudio evalúa la prevalencia de las lesiones premalignas y cáncer cervicouterino en mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí, y su relación con la concentración de cotinina. Los resultados fueron una alta prevalencia de lesiones premalignas, cuyos factores asociados eran la alta concentración de cotinina, tres a más años laborales y el uso de anticonceptivos orales durante 5 o más años. Además se encontró una relación significativa entre las altas concentraciones de cotinina y lesiones premalignas.

La prevalencia global de alteraciones citológicas (incluidas LIE, y atipias celulares) sobre una muestra de 122 mujeres fue alta (15.6%), tomando como referencia los resultados mostrados por Sawaya<sup>40</sup> en Estados Unidos (9%). La prevalencia específica para lesiones premalignas (LIE-BG y LIE-AG), fue de 12.3%, relativamente alta con respecto al porcentaje mostrado por Mendoza y colaboradores<sup>41</sup> en Tuluá, Colombia (9.1%).

De la prevalencia global (15.6%), una alta proporción de citologías cervicales reportadas corresponden a lesiones de bajo de grado (9%), cifra que contrasta con lo informado por González y colaboradores<sup>42</sup> (1.2%), pero cercanos a los datos reflejado por Mendoza y colaboradores<sup>41</sup> (8.2%).

En otros países de América Latina<sup>43</sup>, los datos de prevalencia son muy variables, tales como México (3.4%), Venezuela (13.2%), Ecuador (9.8%), y la gran mayoría de estas alteraciones corresponden a ASC-US, mientras en el presente estudio resultó como el mínimo porcentaje de las anomalías (0.8%). Esto difiere también al estudio realizado en Bogotá por González y colaboradores<sup>42</sup>, quienes reportaron ASC-US en el 24,7%.

Entre los factores asociados a lesiones premalignas se encontró que las mujeres que habían usado anticonceptivos orales combinados (AOC) por cinco años o más, tenían 2.6 veces más probabilidad de desarrollar lesiones intraepiteliales. Este dato es superado por los resultados de Urrutia<sup>44</sup> en mujeres chilenas, donde se mostró que los AOC aumentaban hasta 4 veces más el riesgo de lesiones y CaCu, a diferencia en la población cubana estudiada por Cordero García<sup>45</sup>, donde no se demostró correlación estadística. Los resultados obtenidos en este estudio se aproximan al riesgo que representó para Luhn



Walker<sup>21</sup> en Oklahoma (OR= 2.42, IC 95%, 1.13–5.15), pero su análisis tuvo correlación en quienes habían consumido AOC por más de 10 años.

La mejor evidencia proviene de la Collaborative Group<sup>30</sup>, que concluyeron que el riesgo por AOC aumentaba a medida que duraba el tratamiento anticonceptivo (durante cinco a más años de uso RR= 1.90, IC 95%, 1.69 – 2.13), y favorablemente disminuía o reducía a cero tras el cese de este luego de 10 años. También expertos de la OMS<sup>46</sup> han estudiado ampliamente la utilización de AOC por más de cinco años, y concluyen que los beneficios de su uso como método anticonceptivo eficaz para prevenir embarazos no deseados e inesperados excede de gran manera el potencial extremadamente pequeño de un mayor riesgo de cáncer cervicouterino. Por lo tanto, recomiendan no impedir la utilización de los mismos, ya que esas mujeres solo necesitan someterse a tamizaje de CaCu.

En lo referente a los años laborales en el rubro del tabaco, se encontró que tener tres o más años de trabajar en tabacaleras aumenta 1.4 veces más la probabilidad de presentar lesiones premalignas. Para fines comparativos no se encontró estudios que investigaran el riesgo de CaCu en mujeres con esta misma labor. Suponemos que los años laborales tienen una íntima relación con las altas concentraciones de cotinina encontradas ya que estas concentraciones pueden ir acumulándose, y que la probabilidad aumenta al tener más años de exposición, dado por la absorción crónica de nicotina en el aire ambiental y con el contacto dérmico con la hoja de tabaco seco.

El factor con mucha significancia estadística es la alta concentración de cotinina en orina ( $p= 0.008$ ), donde se demostró 3.6 veces más probabilidad de desarrollar atipia celular o lesiones premalignas a diferencia de aquellas que tenían menores concentraciones ( $<12\text{mcg/mL}$ ). Estas concentraciones son altas comparadas con las determinaciones de Pérez Trullén<sup>38</sup>, en las que se consideró que aquellas personas que fumaban más de 20 cigarrillos al día tenían valores de cotinina en orina en promedio de 7.179 mcg/mL. Entonces se puede inferir que más de la mitad (59.4%) de las mujeres estudiadas tenían concentraciones de cotinina urinaria, tan altas como si fumaran más de 30 cigarrillos al día, conociendo que en la población estudiada solo 2 mujeres eran fumadoras activas.



Se descarta que la adición de su condición como fumadoras pasivas (el 53.3% de ellas) reflejado por el número de personas que fumaban en el hogar, sea un factor importante que aumente la cotininuria, ya que sus jornadas laborales son extensas (10 horas/día), y trabajan 5 días a la semana, por lo tanto su exposición al humo de cigarrillo es mínimo y de poca repercusión en la variación de las concentraciones de cotinina.

Las altas concentraciones de cotinina encontradas en este estudio pueden estar relacionadas a distintos factores que modifican el grado de absorción de nicotina, tales como: inadecuado sistema de ventilación eléctrica y natural en las áreas de prefábrica, el no uso de medios de protección en las trabajadoras (mascarillas, delantales, y guantes), el nivel de exposición previo a la toma de muestra. Además se sabe que la absorción de nicotina es mayor que su eliminación, por tanto la exposición constante tiende a aumentar las concentraciones de cotinina.<sup>38</sup>

La evidencia científica comprueba que existe una correlación estadística entre la cotininuria y las concentraciones de nicotina en el aire atmosférico, como se demostró al estudiar las áreas de curado de una tabacalera de Korea por Seok-Ju y colaboradores<sup>47</sup>. Encontrando 323.7 mg / m<sup>3</sup> de nicotina ambiental, lo que sobrepasa el valor umbral definido por la Conferencia Americana de higienistas industriales (0.5mg/ m<sup>3</sup>), que podría ser similar o mayor a la nicotina ambiental en el área de curado de las tabacaleras estudiadas.

En este estudio se puede analizar la relación y el efecto potencial entre las concentraciones de cotinina y el desarrollo de lesiones premalignas, extrapolando los datos de Hellberg y Stendahl<sup>32</sup>, al plantear que las concentraciones de cotinina en moco cervical eran cuarenta y cuatro veces mayor a las concentraciones en orina. De manera que el riesgo de 3.6 veces para desarrollar lesiones premalignas, mostrado en el presente estudio puede estar infravalorado, si deducimos a partir de tal afirmación las concentraciones cervicales en la población investigada. Por tal razón se considera necesario realizar una segunda fase investigativa, que demuestre los niveles de cotinina en moco cervical en esta misma población.

El inicio de vida sexual a temprana edad ( $\leq 18$  años), mostró una tendencia al riesgo de desarrollo de lesiones premalignas de 1.5 veces más que el grupo con inicio después de los



18 años (IC 95%, 0.923 - 3.025). Es un valor mínimo al compararlo con los resultados de Kim Lee<sup>48</sup>, pues encontró que el inicio de vida sexual temprano representaba un riesgo de 32.9 veces más de desarrollar lesiones premalignas en mujeres infectadas por VPH de alto riesgo (IC 95%, 2.8 - 364.7).

Un posible inconveniente en esta investigación que se pudiera argumentar fue que la toma de citología cervical y el análisis de la cotinina urinaria no se hicieron simultáneamente, pero no es un factor que modifique los resultados obtenidos en el estudio. Se asume que la exposición constante al ambiente tabacalero, dará como resultado concentraciones altas de nicotina o similares a las reportadas. Por lo tanto este es un factor coadyuvante para la génesis de lesiones cervicales, que facilitara la entrada o persistencia del VPH, conocido como único agente causal.

El control de calidad de las muestras de citología cervical, fue una de las fortalezas de este estudio, pues fueron tomadas por personal con experiencia, y codificadas inmediatamente luego de su toma. Así mismo las mujeres con alteraciones cervicales fueron atendidas por Gineco-oncólogo quien realizó colposcopia para confirmar el diagnóstico, y en pacientes con alteraciones colposcópicas se les realizó toma de biopsias.

Una limitación es que este es un estudio observacional que mide fuerza de asociación y no causalidad, por lo tanto es necesario profundizar y realizar otros estudios en esta población y se recomienda que la muestra para el análisis de cotinina sea tomada del moco cervical y sea simultánea con el momento de la recolección de datos del participante. Además es de importancia realizar nuevos estudios con una población que tenga diferente actividad laboral y de esta forma comparar ambos grupos.



## CONCLUSIÓN

- ❖ La prevalencia de lesiones premalignas en las mujeres trabajadoras de tabacaleras en el municipio de Estelí es mayor a lo reportado en otros estudios.
- ❖ Los factores asociados al desarrollo de atipia celular y lesiones premalignas en las mujeres trabajadoras de tabacaleras del municipio de Estelí fueron: concentración de cotinina mayor o igual a 12 mcg/mL, tener más de tres años laborales y el uso de anticonceptivos orales combinados durante cinco o más años.
- ❖ Se acepta nuestra hipótesis, dado que las mujeres con altas concentración de cotinina tienen 3.6 veces más probabilidad de desarrollar lesiones premalignas.



## RECOMENDACIONES

- ❖ Mejorar el sistema de ventilación eléctrico o natural de las áreas de preindustria de las tabacaleras para disminuir el número de partículas absorbidas por vía inhalatoria.
- ❖ Usar medios de protección como guantes y delantales para reducir la absorción de nicotina por vía dérmica.
- ❖ Se recomienda esfuerzos para incrementar la cobertura poblacional de citología cervical, no solo en mujeres trabajadoras de las tabacaleras.
- ❖ Evaluar a las mujeres antes de ingresar a laborar.
- ❖ Realizar estudios que permitan el análisis de las concentraciones de nicotina en el aire ambiental de las tabacaleras, así como la determinación en moco cervical.
- ❖ Realizar estudios en otra población con actividad laboral diferente para comparar la prevalencia de lesiones cervicales.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, la incidencia de cáncer y mortalidad en el mundo: IARC Cáncer Base No.11. Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer, 2012.
2. Torné A, Cusidó M, Alameda F, Andia D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol* 2014; 47: 43 p.
3. Verhoef V, Heideman D, van Kemenade F, Rozendaal L, Bosgraaf R, Hesselink A, et al: Methylation marker analysis and HPV16/18 genotyping in high-risk HPV positive self-sampled specimens to identify women with high grade CIN or cervical cancer. *Gynecol oncol* 2014,135(1):58–63 p.
4. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Zafrakas M, Siamanta V, Katsamagkas T, Constantinidis T, et al. Epidemiology of HPV infection and current status of cervical cancer prevention in Greece: final results of the LYSISTRATA cross-sectional study. *Eur J cancer prev.* 2014,23(5):425–431p.
5. Vidal A, Smith J, Valea F, Bentley R, Gradison M, Yarnall K, et al. HPV genotypes and cervical intraepithelial neoplasia in a multiethnic cohort in the southeastern USA. *Cancer causes control.* 2014, 25(8):1055–1062 p.
6. McGraw S, Ferrante J. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World journal of clinical oncology.* 2014; 5: 744-52 p.
7. Renschmidt C, Kaufmann A, Hagemann I, Vartazarova E, Wichmann O. Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany. *Int J Gynecol Cancer* 2013,23(3):519–526 p.
8. Clements A, Raker C, Cooper A, Boardman L. Prevalence and patient characteristics associated with CIN 3 in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2011,204(2):128. 1-7 p.
9. Harper D, Demars L. Primary strategies for HPV infection and cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol.* 2014; 57: 256 – 278 p.
10. IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions-a review of human carcinogens. Vol 100E. Lyon, France: IARC Press; 2012.



11. Roura E, Castellsague X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014,135(2):453–466 p.
12. Guillaud M, Buys T, Carraro A, Korbelik J, Follen M, Scheurer M, et al. Evaluation of HPV Infection and Smoking Status Impacts on Cell Proliferation in Epithelial Layers of Cervical Neoplasia. *PloS one*. 2014,9(9): 107 – 188 p.
13. Collins S, Rollason T, Young L, Woodman C. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2010, 46(2): 405–411 p.
14. Lazenby G, Taylor P, Badman B, McHaki E, Korte J, Soper D, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther*. 2014, 36(1): 38–45 p.
15. Gao T, Wang J, Yang M, Li H: Transcriptome analysis reveals the effect of oral contraceptive use on cervical cancer. *Mol Med Rep*. 2014, 10(4):1703–1708p.
16. Vecchia C, Boccia S. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2014, 23(2): 110–112 p.
17. Tangka F, Howard D, Royalty J, et al. Cervical cancer screening of underserved women in the United States: results from the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1997-2012. *Cancer causes & control : CCC*. 2015; 1-16 p.
18. Pierce C, Menezes L, Paskett E, Giuliano A. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21: 6 p.
19. Ministerio de Salud. Norma técnica de prevención, detección y atención del cáncer cérvico uterino. 1ra. ed. Managua: Taller de Artes Gráficas, 2006, 15-27 p.
20. Namujju PB, Pajunen E, Simen-Kapeu A, et al. Impact of smoking on the quantity and quality of antibodies induced by human papillomavirus type 16 and 18 AS04-adjuvanted virus-like-particle vaccine - a pilot study. *BMC research notes*. 2014; 7: 445.
21. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 265 p.



22. Tao L, Han L, Li X, et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC public health*. 2014; 14: 1185 - 9 p.
23. Hindryckx P, Claeys P, Gonzalez G, Velasquez R, Bogers J, et al. Prevalence of high risk human papillomavirus types among Nicaraguan women with histological proved pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix. *Sex Transm Infect*. 2006; 82: 334-336 p.
24. Vardavas C, Fthenou E, Patelarou E, Bagkeris E, Murphy S, Hecht S, et al. Exposure to different sources of second-hand smoke during pregnancy and its effect on urinary cotinine and tobacco-specific nitrosamine (NNAL) concentrations. *Tobacco Control*: 2012; 194-200 p.
25. Kumar V, Abbas A and Aster J. *Robbins Patología Humana*. Novena ed. Barcelona, España: Elsevier, 2013: 687-9 p.
26. Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K and Cunningham F. *Williams Ginecología Primera ed*. México, D.F: McGRAW-HILL INTERAMERICANA, 2009, 646-64 p.
27. Saslow D, Solomon D, Lawson H, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *American journal of clinical pathology*. 2012; 137: 516-42 p.
28. Nayar R, Wilbur D. *The Pap Test and Bethesda 2014*. *Acta Cytologica* 2015;59:121-132 p.
29. Castillo P, Hirsh M. El ciclo de vida, historia natural, e inmunología del virus del papiloma humano. *Wolters Kluwer*. 2015; 9: 1-3 p.
30. Martin K MD, Pamela D MD. Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives. *Wolters kluwer*. 2016; 25: 6-10 p.
31. Appleby P, Beral V, González A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 118: 1481–1495 p.



32. Hellberg D and Stendahl U. The Biological Role of Smoking, Oral Contraceptive Use and Endogenous Sexual Steroid Hormones in Invasive Squamous Epithelial Cervical Cancer. *Anticancer Research* 2005; 25: 3041-6.
33. Benowitz L. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2010; 49: 57-71 p.
34. Mattes W, Yang X, Michael O, Richter R, Donna L. Biomarkers of tobacco smoke. *Advances in Clinical Chemistry.* 2015; 67: 1-33 p.
35. Tanner J, Novalen M, Jatlow P, Huestis M, Murphy S, Kaprio J, et al. Nicotine metabolite ratio (3-Hydroxycotinine/Cotinine) in plasma and urine by different analytical methods and laboratories: Implications for clinical implementation. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2015; 1-20 p.
36. Appleton S, Olegario R, Lipowicz P. TSNA exposure from cigarette smoking: 18 years of urinary NNAL excretion data. *Regulatory toxicology and pharmacology.* 2014; 68: 269-74 p.
37. Hecht S, Hochalter J, Villalta P, Murphy S () 2'-Hydroxylation of nicotine by cytochrome P450 2A6 and human liver microsomes: formation of a lung carcinogen precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 2000; 12493-12497.
- .
38. Pérez A, Trullén C.B, Barrueco M, Herrero I and C.A J. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y evolución del consumo de tabaco: marcadores de exposición. *Prev Tab.* 2010; 8: 164-73 p.
39. Torres D, Zamora A. Exposición a nicotina en trabajadores del área de campo y pre-industria de las tabacaleras de Estelí. [Tesis doctoral]. León, Nicaragua: Facultad de Ciencias Médicas, UNAN – León. 2015.
40. Sawaya G, Smith K. Detección de Cáncer de Cuello Uterino. *Obstet Gynecol.* 2016; 127: 459-467 p.
41. Mendoza L, Pedroza L, Micolta P, Ramirez A, Viviam D, et al. Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. *Rev Chil obstet Ginecol.* 2012; 77: 129-136 p.
42. González M, Murillo R, Osorio E and J. G. Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2010; 14(1): 22-28 p.



43. Sánchez H, Ortiz E, Vásquez M, Avila L, Campoverde N. Prevalencia de alteraciones citológicas por Pap y factores de riesgo para cáncer de cuello uterino en mujeres de 35 a 64 años. *Oncología* 2010;15:153-157 p.
44. Urrutia S. Creencias sobre Papanicolaou y cáncer cervicouterino en un grupo de mujeres chilenas. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77 (1): 3-10 p.
45. Cordero J, García M. Citologías alteradas y algunos factores de riesgo para el cáncer cervicouterino. *Rev. Cubana Obstet Ginecol.* 2015; 41 (4): 1-8 p.
46. OMS. Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales. Biblioteca de la OMS. 2015; 2: 139-160 p.
47. Seok-Ju Y, Park S, Kim B, Lee K, Lim H. Airborne Nicotine Concentrations in the Workplaces of Tobacco Farmers. *J Prev Med Public Health.* 2014; 47:144-149 p.
48. Kim C, Lee Y, Kwack H, Yoon W, Park T, et al. Specific Human Papillomavirus Types and Other Factors on the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Case-Control Study in Korea. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20: 1067-1073 p.



# **ANEXOS**



## ANEXO NO. 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

*Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a mujeres que trabajan en las tabacaleras y que se les invita a participar en la investigación sobre la prevalencia de lesiones premalignas y CaCu.*

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-León**

**Asociación de trabajadores del campo, ATC**

**Facultad de Ciencias Médicas**

Este Documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- Información sobre el estudio
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado

#### **PARTE I: Hoja de información para el participante de la investigación**

##### **Introducción:**

Somos estudiantes de VI año de Medicina de la UNAN- León. Estamos investigando sobre el cáncer cervicouterino, que es muy común en nuestro país. Le daremos información, además invitarle a participar de esta investigación. Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me para según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas, puede preguntarnos a cualquier miembro del equipo.

##### **Propósito:**

Se trata de una investigación que busca conocer cómo afectan los hábitos y las exposiciones ambientales a la salud de las mujeres que trabajan en las tabacaleras de Estelí. Queremos saber cuántas mujeres tienen síntomas ginecológicos relacionados a la enfermedad del estudio. Averiguar si existe relación entre el cáncer cervicouterino, el trabajo, hábitos personales y el ambiente en que viven las mujeres que participan en este estudio. Para esto, vamos a investigar a 122 mujeres del municipio de Estelí que trabajen en las tabacaleras.

Esta investigación incluirá únicamente el llenado de un cuestionario y una muestra de citología cervical (Papanicolaou) que será realizado por una doctora especialista. Le aseguramos que la información que usted nos proporcione se mantendrá en **estricta confidencialidad**.



Usted ha sido seleccionada al azar y no por características especiales que la hagan más susceptible que otras participantes. Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Usted recibirá el tratamiento de su condición encontrada bajo pautas nacionales. Esto significa que recibirá atención médica por especialista, con el fin de confirmar la causa de su hinchazón, sangrado o anomalías encontradas en el examen de Papanicolaou.

### ¿Su participación en la investigación tiene beneficios?

Si usted participa en esta investigación, tendrá los siguientes beneficios: cualquier enfermedad en el intervalo será tratada sin costo. Puede que no haya beneficio para usted, pero es probable que su participación nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien.

### **Confidencialidad:**

Como esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en su comunidad. Es posible que si otros miembros de la comunidad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información protegida con contraseñas.

### **A quién contactar**

Esta investigación durara aproximadamente tres meses. Al finalizar los informes, se entregaran los resultados de sus exámenes individuales. En caso de que necesitemos contactarnos, le dejaremos este documento que llamamos **Consentimiento**, en el cual está escrito lo que acabamos de explicarle.

### **Las firmas:**

Formar parte en este estudio es su opción. Si usted firma este formulario significa que usted desea formar parte en esta investigación. Solo firme abajo si usted entiende la información dada a usted sobre la investigación y decide tomar parte. Asegúrese que cualquier pregunta se ha contestado y que usted entiende el estudio.



**PARTE II: Formulario de Consentimiento para el participante**

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

**Nombre del Participante** \_\_\_\_\_

**Firma del Participante** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**Día/mes/año**

**Si es analfabeto:**

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

**Nombre del testigo** \_\_\_\_\_ **Y Huella dactilar del participante**

**Firma del testigo** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**Día/mes/año:**

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

**Nombre del investigador** \_\_\_\_\_

**Firma del investigador** \_\_\_\_\_



**ANEXO NO. 2: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																																
ACTIVIDADES	Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Recolección de datos	*	*	*	*	*	*	*	*																								
Introducción de datos a SPSS									*	*	*	*																				
Análisis de datos													*	*	*	*																
Escritura del informe																	*	*	*	*												
Entrega del informe																					*	*	*	*								
Pre-defensa y defensa																									*	*	*	*	*	*		



**ANEXO NO. 3: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**CUESTIONARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**



**No. de cuestionario:** \_\_\_\_\_ **Código del cuestionario** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Hora:** \_\_: \_\_ am [ ] pm [ ]

**Tabacalera:** \_\_\_\_\_ **cuánto tiempo ha trabajado en tabacaleras:** \_\_\_\_\_

Buenos días, somos estudiantes de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León. Estamos llevando un estudio sobre la prevalencia de lesiones premalignas y Cáncer cervicouterino en mujeres de las tabacaleras en el municipio de Estelí.

Antes de comenzar con el cuestionario, nos gustaría saber si usted estaría dispuesto a participar en este estudio.

**❖ DATOS GENERALES**

**Nombres y Apellidos:** \_\_\_\_\_

**Dirección donde vive:** \_\_\_\_\_

**Procedencia:** Urbana [ ] Rural [ ]

**Centro de Salud donde es atendida:** \_\_\_\_\_

1. **Edad:** \_\_\_\_\_ [años]
2. **Sabe leer:** SI [ ] NO [ ]
3. **Sabe escribir:** SI [ ] NO [ ]
4. **Último grado (año) aprobado:** \_\_\_\_\_
5. **Nivel educativo:** Ninguno [ ] Primaria [ ] Secundaria [ ] Educación superior [ ]
6. **Estado civil:** Soltera [ ] Casada [ ] Unión estable [ ] Viuda [ ]
7. **Nivel educativo de la pareja actual:**  
Ninguno [ ] Primaria [ ] Secundaria [ ] Educación superior [ ]

**❖ HÁBITOS PERSONALES**

8. **Fuma actualmente:** Si [ ] No [ ] (Si su respuesta es "NO", pase a la pregunta 11)
9. **Cuántos cigarrillos fuma al día:** \_\_\_\_\_ [cigarrillos/día]
10. **Desde que edad comenzó a fumar:** \_\_\_\_\_ [Edad en años]
11. **Fumó anteriormente:** Si [ ] No [ ] (Si su respuesta es "NO", pase a la pregunta 14)
12. **Cuántos cigarrillos fumaba al día:** \_\_\_\_\_ [cigarrillos/día]
13. **Durante cuantos años fumó:** \_\_\_\_\_



14. **Convive o convivió con personas que fuman** Si [ ] No [ ]
15. **Cuántas personas fuman en su hogar** \_\_\_\_ [Número de personas]
16. **Consume algún tipo de bebida alcohólica actualmente:** Si [ ] No [ ]  
(Si su respuesta es "NO", pase a la pregunta 23)
17. **¿Qué cantidad consume?** \_\_\_\_ Tragos [ ] Botellas [ ] Latas [ ]
18. **¿Con qué frecuencia?** Semanal [ ] Mensual [ ] Ocasional [ ] Anual [ ]
19. **Total de años de consumo:** \_\_\_\_ [No. de años]
20. **Cuestionario CAGE para ingesta de alcohol:**
- C (Cut):** ¿Ha sentido alguna vez que debe beber menos? Si [ ] No [ ]
- A (Annoyed):** ¿Le ha molestado que la gente lo critique por su forma de beber? Si [ ] No [ ]
- G (Guilty):** ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por su forma de beber? Si [ ] No [ ]
- E (Eye opener):** ¿Alguna vez ha necesitado beber por la mañana para calmar los nervios o eliminar molestias por haber bebido la noche anterior? Si [ ] No [ ]
- PUNTAJE:** \_\_\_\_
21. **Consumió anteriormente bebidas alcohólicas:** Si [ ] No [ ] (Si su respuesta es "NO", pase a la pregunta 25)
22. **¿Por cuántos años consumió bebidas alcohólicas?** \_\_\_\_ [años de consumo]
23. **¿Consume o ha consumido otro tipo de droga?** Si [ ] No [ ]  
(Si su respuesta es "NO", pase a la pregunta 27)
24. **¿Qué tipo de drogas?:** Marihuana [ ] Cocaína [ ] Pega [ ] Crack [ ] Floripón [ ]

#### ❖ ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

25. **Ha padecido usted o padece, alguna de estas enfermedades (confirmado por un médico y bajo tratamiento):**

- A. Presión alta: Si [ ] No [ ] H. Otras: \_\_\_\_\_
- B. Azúcar en la sangre: Si [ ] No [ ]
- C. Histerectomía: Si [ ] No [ ]
- D. Enfermedad renal crónica: Si [ ] No [ ]
- E. Cáncer de mamas: Si [ ] No [ ]
- F. Cáncer de cérvix: Si [ ] No [ ]
- G. ITS: Si [ ] No [ ]

❖ **ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER EN LA FAMILIA:** Si [ ] No [ ]

Diga cuál o cuáles: \_\_\_\_\_

