

Hallazgos citológicos y factores de riesgo asociados a lesión cervical en mujeres pertenecientes a tres etnias indígenas del Estado Zulia.

Cytological findings and risk factors associated to cervical lesions in indigenous women belonging to three etnias of Zulia State.

Carrero Y^{1,2*}, Bracho A², García W², Arguello MJ², Silva C³, González MJ³, Marín D⁴, Atencio R⁴

1

¹Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina

²Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

³Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

⁴Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

*Autor de correspondencia: Yenddy Carrero. e-mail: yenddy carrero@yahoo.es

Resumen

El cáncer de cuello uterino (CaCu) representa un problema de salud pública y es considerado la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. Se han descrito factores de riesgo, los cuales están relacionados con hábitos, conductas y agentes infecciosos tales como el Virus de Inmunodeficiencia humana, herpes virus, *Chlamydia trachomatis* y Virus del Papiloma Humano (VPH). Con el fin de establecer los factores de riesgo y detectar lesiones preinvasivas de cérvix, se seleccionaron 101 mujeres de tres etnias indígenas, a las cuales se les realizó una encuesta clínico-epidemiológica, además del estudio citológico. Del total de pacientes estudiadas un 66,34% presentaron algún tipo de alteración, siendo las Yukpa las más afectadas, así mismo 21 (20,79%) presentaron neoplasia intraepitelial cervical y se encontraron agentes infecciosos en un 56,51% de las mujeres. En un 26,21% de las pacientes se encontraron células coilocíticas sugestivas de VPH. Al analizar los factores de riesgo se encontró que el inicio de relaciones sexuales antes de los 15 años, y el consumo de alcohol fueron los más relevantes. Es de importancia el diagnóstico oportuno en estas comunidades que se encuentran desasistidas y sin acceso a centros de salud, ya sea por condiciones de vida o por implicaciones culturales.

Palabras clave: Cáncer, Papanicolaou, Virus del Papiloma Humano

Abstract

The cervical cancer represents a problem of public health and is considered the second reason of death by cancer in women. There have been described factors associated, related to the conduct, habits and infectious agents, such as Human Immunodeficiency Virus, herpes virus, *Chlamydia trachomatis* and Human Papilloma Virus (HPV). In order to establish risk factors and detect preinvasive cervical lesions, 101 samples of women from three indigenous ethnic groups of Zulia State were selected; to which a clinical-

epidemiological survey was carried out to study the predisposing factors, in addition to the cytological study. Of the total of patients studied 33.66% were negative to the cytological study, while 66.34% had some type of alteration, observing that the Yukpa the most affected, 21 (20.79%) presented Cervical intraepithelial neoplasia and related infectious agents were found in 56.51% of the women. Coelocytic cells suggestive of HPV were found in 26.21% of all patients. When we analyzed the risk factors, we found that, the onset of sexual intercourse before age 15 as well as alcohol consumption were the most relevant. According to the findings, it is important the timely diagnosis in these communities, which are disassociated, and without access to health centers, whether due to living conditions or cultural implications.

Keywords: Cancer, Papanicolau, Human Papilloma Virus

Introducción

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial, datos recientes le atribuyen 8,8 millones de muertes; estimándose que una de cada seis defunciones se debe a esta enfermedad, siendo los países en vías de desarrollo los más afectados. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 529.409 mujeres reciben diagnóstico de Cáncer Cérvico Uterino (CaCu) y 274.883 mueren por esta enfermedad alrededor del mundo. Se calcula que en el 2014 se diagnosticaron 530.000 nuevos casos, que representaron el 7,9% de la mortalidad femenina por cáncer. De las 270.000 defunciones por CaCu que se registran cada año aproximadamente, más del 85% se producen en los países en desarrollo. De mantenerse las tendencias anuales se estima que el número de muerte en las Américas aumentará un 45% en el 2030 (1).

En Venezuela, representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en edad reproductiva. Estudios epidemiológicos han identificado una estrecha relación entre el CaCu y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), que hoy día constituye la infección de transmisión sexual de mayor prevalencia a nivel mundial. Según el anuario de mortalidad 2013 del Ministerio

del Poder Popular para la Salud (MPPS), publicado en el 2015 en Venezuela, el CaCu produjo para ese año 1.387 muertes y para el estado Zulia 186 muertes ocupando la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres tanto a nivel nacional como regional (2).

En poblaciones marginadas, como las comunidades indígenas, el riesgo de morir por CaCu es más elevado (3). Se ha descrito una relación entre la cosmovisión y roles de género presentes en estos grupos, generalmente los indígenas prestan poco cuidado a su salud, además en su mayoría poseen un acceso restringido a centros prestadores de salud donde los procesos pre neoplásicos pueden ser detectados y tratados oportunamente (4).

Previamente se han reportado lesiones producidas por VPH en poblaciones indígenas de la amazonia suramericana brasileña y boliviana en hasta un 29% de las mujeres. Un estudio determinó la infección por VPH al realizar la pesquisa de CaCu a través de citología convencional en el estado Amazonas venezolano, se estudiaron 57 mujeres de las etnias Yekwana, Piaroa y Arawaco, comunidades del municipio Alto Orinoco, encontrándose la presencia de ADN asociado a VPH en 35,09 % de las muestras estudiadas, 45% mostró secuencias de ADN asociadas VPH-16 y

VPH-33 (alto riesgo) y 55% para las cepas de bajo riesgo (VPH-6 y VPH-11) (2).

El cáncer invasivo de cuello uterino por lo general esta precedido de una historia de diez a veinte años de cambios celulares pre invasivos que varían desde la displasia leve hasta el carcinoma in situ. Estos cambios pueden originarse en el epitelio plano estratificado (escamoso) de la exocérvix, o en el epitelio glandular del endocérvix. Con la edad, los cambios en el pH vaginal desencadenan un proceso de metaplasma escamoso en el que las células escamosas comienzan a cubrir las células columnares, lo cual produce un área denominada zona de transformación (5).

Richard, (1960) clasificó a las lesiones preinvasivas de cuello uterino de acuerdo a las anomalías celulares como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) en tres grados I, II, III; posteriormente se introduce el concepto de lesión Intraepitelial escamosa (LIE) o (SIL) por sus siglas en inglés, basándose en datos citológicos, según la clasificación o sistema Bethesda aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que incluye lesiones intraepiteliales escamosas de alto y bajo grado (6).

El tiempo existente entre el inicio de la infección por VPH y el desarrollo del cáncer cervical invasivo es probablemente mayor de unos 15 años, se ha descrito que la mayoría de las infecciones por VPH regresan espontáneamente, pero una minoría de estas, especialmente aquellas con virus de alto riesgo persisten y pasan a ser el mayor factor de riesgo para desarrollar NIC II-III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6 % y 34 %, explicándose la amplitud de este rango por las condiciones de cada país, con diversas estrategias de detección precoz, diferentes medios socioculturales y estándares de atención sanitaria (7).

Se ha descrito que la infección por el VPH es un factor importante para la producción de la enfermedad, sin embargo no es el único involucrado en el desarrollo del CaCu, se han identificado otros factores de riesgo en la génesis de esta enfermedad, tales como: paridad elevada, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, primer coito a edad temprana, múltiples compañeros sexuales, la inmunosupresión (particularmente por VIH), otras enfermedades de transmisión sexual como el Herpes Simple tipo 2, nivel socioeconómico bajo y la desnutrición (8).

Es de gran relevancia conocer los mecanismos implicados en la génesis del cáncer, tales como los factores genéticos, ambientales y dietéticos, que se relacionan de manera directa con la aparición y predisposición de algunos tipos de cáncer, los cuales pueden variar según el género, tal como es el caso del cáncer de cuello uterino y de mama (9).

En el proceso de transformación neoplásica las pruebas de screening juegan un papel fundamental en el diagnóstico temprano de lesiones. El Papanicolaou o citología constituye una prueba importante para la detección de casos y cuando se acompaña con la colposcopia la detección se incrementa. Es importante señalar que si se detectan atipias colposcópicas debe considerarse la toma de una biopsia dirigida del sitio de la lesión, además se recomienda la detección molecular del VPH, este logaritmo constituye el screening gold estandar para la detección oportuna de casos. Son pocos los estudios realizados en mujeres indígenas de Venezuela que reportan hallazgos citológicos, siendo éste un grupo vulnerable para la infección de VPH y otros agentes infecciosos que pudieran condicionar la aparición de lesiones cervicales por lo tanto el objetivo de este trabajo fue reportar los hallazgos citológicos e identificar los factores de

riesgo asociados al proceso neoplásico en mujeres de 3 etnias indígenas del estado Zulia.

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal para identificar los hallazgos citológicos y su relación con algunos factores de riesgo en la génesis de lesiones preinvasivas e invasivas de cuello uterino en 101 mujeres provenientes de 3 etnias del estado Zulia: Yukpa, Bari y Wayuu, las cuales asistieron a una Jornada Medica- Asistencial realizada en cada comunidad por un equipo multidisciplinario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia

Por las características socio-culturales propias de las etnias indígenas se les solicitó el consentimiento al cacique y luego a cada una de las pacientes por escrito siguiendo las normas de bioética. Las pacientes fueron evaluadas por un personal médico femenino y se le realizó una historia clínica a fin de determinar datos personales, sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos y conductas de riesgo.

Las pacientes incluidas debían cumplir con los siguientes criterios: Sexualmente activas, no histerectomizadas, sin sangrado genital, no encontrarse en estado de gravidez y no haber recibido tratamiento previo de lesiones o infección de transmisión sexual.

El examen físico ginecológico fue realizado por el médico el cual incluyó inspección de genitales externos y colocación del espéculo para visualizar el cuello uterino. Se obtuvo una muestra para citología cervical convencional utilizando espátula de Ayre para exocérvix e hisopo para endocérvix, las muestras fueron fijadas y llevadas a la Facultad de Medicina para su posterior procesamiento por un médico anatomopatólogo mediante la coloración de hematoxilina-

eosina y se reportaron según la clasificación de Richard (6), una vez obtenido el resultado se canalizó una consulta ginecológica en el centro asistencial más cercano a cada comunidad para su posterior control.

Los resultados fueron tabulados y expresados en números y porcentajes, como medida estadística y presentados en gráficos y cuadros. Se analizaron a través de tablas de contingencia y análisis de varianza mediante del programa InStat de Graph Pad® versión 7.

Resultados

Se obtuvieron resultados citológicos de 101 pacientes pertenecientes a 3 etnias indígenas del Estado Zulia: Bari (n=21), Yukpa (n=19) y wayuu (=61). La tabla I muestra el diagnóstico de las pacientes de acuerdo a la negatividad (33,66%) o alteración citológica (66,34%), observándose que las mujeres de la etnia Yukpa fueron las más afectadas, ya que 73,68% de las 19 pacientes presentaban algún tipo de alteración citológica, seguida de la etnia Bari con un 66,66%, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas al analizar los datos. (Tabla 1)

La tabla 2 muestra los cambios celulares benignos (inflamatorios) distribuidos de acuerdo al grado de severidad en: leve, moderado y severo, además la distribución de casos de neoplasia intraepitelial cervical de acuerdo a la etnia. Del total de mujeres estudiadas 46 (45,54%) no presentaron ningún tipo de lesión, mientras que 21 (20,79%) presentaron neoplasia intraepitelial cervical (NICI=18, NICII=3), siendo la población Wayuu la más afectada con 12 casos de NICI. El Gráfico 1 muestra la distribución de pacientes de acuerdo a la media y la DS, es importante que, aunque son notables las diferencias, no fue estadísticamente significativo.

Tabla 1. Diagnóstico citológico en mujeres de 3 etnias del estado Zulia. Venezuela, 2017.

Etnia	Nº pacientes	Citología			
		Negativa		Alterada	
		Nº	%	Nº	%
BARI	21	7	6,93	14	13,86
YUKPA	19	5	4,95	14	13,86
WAYUU	61	22	21,78	39	38,61
TOTAL	101	34	33,66	67	66,34

Tabla 2. Cambios Celulares Benignos y Neoplasia Intraepitelial Cervical en mujeres de 3 etnias del estado Zulia. Venezuela, 2017.

Etnia	Tipo de Lesión	Nº estudiados	Cambios Inflamatorios							
			Sin cambios		Leve		Moderado		Severo	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
BARI n = 21	NEGATIVO	7	0	0,00	1	0,99	3	2,97	3	2,97
	SIN LESIÓN	10	0	0,00	1	0,99	6	5,94	3	2,97
	NIC I	1	1	0,99	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	NIC II	3	3	2,97	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	NIC III	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CA in Situ	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
YUKPA n = 19	NEGATIVO	5	1	0,99	2	1,98	0	0,00	2	1,98
	SIN LESIÓN	9	3	2,97	2	1,98	1	0,99	3	2,97
	NIC I	5	2	1,98	0	0,00	1	0,99	2	1,98
	NIC II	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	NIC III	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CA in Situ	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
WAYUU n = 61	NEGATIVO	22	0	0,00	4	3,96	6	5,94	12	11,88
	SIN LESIÓN	27	0	0,00	4	3,96	13	12,87	10	9,90
	NIC I	12	0	0,00	2	1,98	5	4,95	5	4,95
	NIC II	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	NIC III	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	CA in Situ	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
TOTAL		101	10	9,90	15	14,85	32	31,68	37	36,63

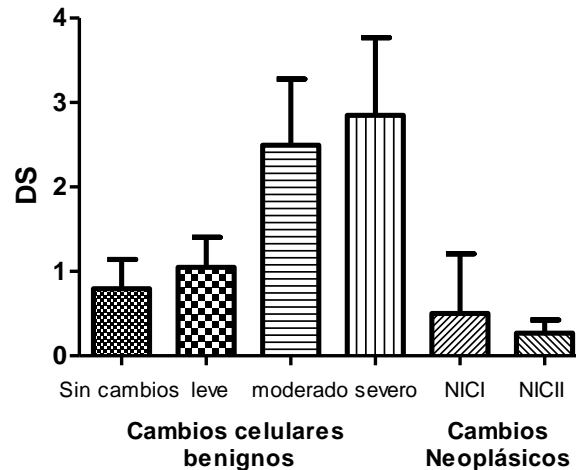
El estudio permitió detectar agentes infecciosos en un 56,31% la población estudiada, (Tabla 3), siendo la infección más prevalente *Candida* sp (22,33%) seguido de *Gardnerella vaginalis* con un 14,56%, así mismo se encontraron células coilocíticas sugestivas de infección por

VPH en un 26,21% de las pacientes (n=27). En la etnia Bari la infección prevalente fue *G. vaginalis*, en la Yukpa y Wayuu *Candida* sp.

Otro aspecto importante en la investigación es que cuando se analizó

presencia de coilocitos con el grado de lesión un 61% de las pacientes con NIC I y un 100% de las pacientes NIC II mostraron positividad para VPH, estableciendo una relación causal entre la infección y el desarrollo de lesiones lo cual

está descrito desde hace mucho tiempo, sin embargo es necesario aplicar técnicas de detección viral específicas para confirmar el diagnóstico y precisar los datos, ya que podría existir un sub o supra diagnóstico de casos por citología.



Sin diferencias significativas entre los grupos estudiados

Figura 1. Cambios Celulares Benignos y Neoplasia Intraepitelial Cervical en mujeres de 3 etnias del estado Zulia. Venezuela, 2017

Tabla 3. Detección de microorganismos en muestras de secreción vaginal por estudio cito-histopatológico de mujeres de 3 etnias del estado Zulia. Venezuela, 2017.

MICROORGANISMO		Nº	%
BARI:	<i>Gardnerella vaginalis</i>	4	3,88
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	3	2,91
YUKPA:	<i>Candida sp</i>	6	5,83
	Flora bacteriana	7	6,80
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1	0,97
WAYUU:	<i>Gardnerella vaginalis.</i>	8	7,77
	<i>Candida sp</i>	17	16,50
	Flora bacteriana	12	11,65
TOTAL		58	56,31

La tabla 4 muestra los factores de riesgo asociados con alteraciones citológicas y presencia de coilocitos, células consideradas como sugestivas de

infección por VPH en mujeres de las 3 etnias estudiadas, un 33,66% de las mujeres tenían entre 21 y 30 años de edad, grupo etario que se corresponden con la

edad productiva y reproductiva de la mujer, etapa en la que es más propensa a adquirir alguna infección de transmisión sexual. Del total un 40,59% manifestó haber iniciado su actividad sexual antes de los 15 años, siendo la de tipo sexual la más prevalente con una frecuencia ocasional. Se estudiaron otros factores relacionados tales como consumo de alcohol (33,66%), hábito tabáquico (17,82%) y uso de

Anticonceptivos orales (ACO) (21,78%), así mismo ninguna paciente manifestó el consumo de café. Es importante señalar que estos datos son subjetivos ya que dependen directamente de las respuestas de las pacientes al momento de llenar la historia clínica, sin embargo, algunos se asocian a costumbres y tradiciones propias de su etnia.

Tabla 4. Factores de riesgo relacionados con la génesis de las lesiones pre-invasivas de cuello uterino en mujeres de 3 etnias del estado Zulia. Venezuela, 2017.

FACTORES	Nº	NIC I / N° = 18		NIC II / N° = 3		NIC III / N° = 0		CA in situ / N° = 0	
		VPH + (11)	VPH - (7)	VPH + (3)	VPH - (0)	VPH + (0)	VPH - (0)	VPH + (0)	VPH - (0)
Edad de la paciente									
≤ 20	10	1	0	0	0	0	0	0	0
21-30	34	3	1	1	0	0	0	0	0
31-40	31	3	5	2	0	0	0	0	0
> 40	26	4	1	0	0	0	0	0	0
Edad de la 1 ^{era} Relación Sexual									
≤ 15	41	5	1	1	0	0	0	0	0
15 – 18	35	4	3	1	0	0	0	0	0
> 18	21	1	3	1	0	0	0	0	0
No respondió	4	1	0	0	0	0	0	0	0
Nº de compañeros sexuales									
1	43	3	4	0	0	0	0	0	0
2	34	5	3	3	0	0	0	0	0
>3	21	3	0	0	0	0	0	0	0
No respondió	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Frecuencia de la Relación Sexual									
Diaria	7	0	0	1	0	0	0	0	0
Semanal	30	7	1	1	0	0	0	0	0
Mensual	18	0	3	0	0	0	0	0	0
Ocasional	36	3	3	0	0	0	0	0	0
No respondió	10	1	0	1	0	0	0	0	0
Tipo de Relación Sexual									
Genital	101	11	7	3	0	0	0	0	0
Oro-genital	11	2	0	0	0	0	0	0	0
Anal	6	1	0	0	0	0	0	0	0
No respondió	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Hábitos									
Alcohol	34	1	1	0	0	0	0	0	0
Tabaco	18	3	0	0	0	0	0	0	0
Café	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ingesta de ACO*									
Si	22	1	3	1	0	0	0	0	0
No	79	10	4	2	0	0	0	0	0

ACO* anticonceptivos orales

Discusión

El cáncer de cuello uterino constituye una de las principales causas de muerte en las mujeres con vida sexualmente activa (1). Diversos estudios describen múltiples factores predisponentes relacionados con la génesis del cáncer de cuello uterino, tales como factores ambientales e infecciosos que influyen directamente en el progreso de lesiones displásicas. Con el avance de la tecnología en biología molecular para la detección de patógenos como el VPH ha sido posible optimizar las técnicas de cribado o screening (10).

Las mujeres pertenecientes a etnias indígenas son consideradas unos grupos de alto riesgo, debido a sus altos niveles de pobreza, poco acceso a la red de hospitales y tratamientos, desigualdad en los programas de atenciones en salud, además de factores socioculturales, barreras psicológicas, geográficas, sociales, económicas y políticas. Es importante señalar que existe una vasta información acerca de la epidemiología y factores de riesgo relacionados con el desarrollo del cáncer, sin embargo, existe poca información e investigaciones en las comunidades indígenas, además de una carencia en el conocimiento de los determinantes relacionados con la prevención y acceso a servicios de salud para el diagnóstico y tratamiento (11).

Se han descrito algunos cofactores implicados en el desarrollo de lesiones preinvasivas y cáncer cervical tales como la multiparidad (12), el uso de anticonceptivos orales (13), el tabaquismo (14), desnutrición, la inmunosupresión especialmente inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e infecciones de transmisión sexual (ITS). (15). La edad de inicio de relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales, los antecedentes de ITS y otras

características relacionadas con la actividad sexual se relacionan directamente con la infección por Papilomavirus, aunque no se les considera cofactores para la progresión de la infección por el VPH a CaCu (16), en este sentido las pacientes de las tres etnias estudiadas manifestaron iniciar relaciones sexuales antes de los 15 años, relaciones vía genital, un solo compañero, frecuencia ocasional sin uso de métodos anticonceptivos, implicaciones que son comunes en su entorno, aunado a la subjetividad de las respuestas obtenidas en la historia clínica.

Cuando se realizan estudios en población indígena es de gran importancia comprender que entre etnias de una misma región geográfica pudiesen existir características que los diferencien, además de la heterogeneidad cultural entre diferentes etnias de un país, lo cual incide directamente en temas relacionados con salud. Frecuentemente estos grupos tienen mayores problemas de salud que sus contrapartes no indígenas (17-19).

Si hablamos de cáncer, la tasa de mortalidad en indígenas es más de tres veces mayor que para las personas no indígenas con una mayor incidencia de casos de cánceres en estadios avanzados, debido a la escasa participación en los programas de detección y la dificultad para realizar el diagnóstico oportuno, diagnósticos tardíos y altas tasas de deserción en el tratamiento (20-22). Debe considerarse, además, que las poblaciones indígenas se recuperan más lentamente debido a crisis económicas, pobreza, nivel educativo y dificultad en el acceso a servicios (11).

Otro aspecto importante son los estilos de vida y hábitos propios de las comunidades indígenas, en algunos casos el déficit de higiene personal por falta de agua y otra serie de factores que favorecen la transmisión de infecciones y el

subsecuente desarrollo de CaCu. Además del escaso control ginecológico, uso de la medicina tradicional y algunas costumbres que inciden directamente en su salud (23,24).

En Venezuela son escasos los estudios en comunidades indígenas asociados a infecciones de transmisión sexual en el 2010 Nicita y Cols (25) reportaron un 35,09 % de positividad para infección por VPH, siendo un 45% secuencias de ADN asociadas VPH-16 y VPH-33 (alto riesgo) y 55% para las cepas de bajo riesgo (VPH-6 y VPH-11). En 2017 Luzardo y Cols (26) reportaron en mujeres Wayuu y Añú un 22 % de prevalencia por el virus de herpes simple 2 asociados con lesión cervical.

En otros países como de Australia, Canadá, Nueva Zelanda y los EE. UU se han estudiado patrones de mortalidad en áreas urbanas y rurales para las poblaciones indígenas. (27). Encontrando que las mujeres indígenas australianas tienen una incidencia mucho mayor de cáncer cervical en comparación con las mujeres no indígenas. A pesar de la existencia de un programa de cribado cervical introducido hace 25 años. (28). Estos coinciden con otros países como México (16). En este sentido deben tomarse en cuenta varios factores como la accesibilidad a centros dispensadores de salud, apertura de la comunidad para una intervención, el no acceso a medios de comunicación, el lenguaje y otros aspectos inherentes a sus costumbres, de allí la importancia de conocer a profundidad datos epidemiológicos y clínicos en estas comunidades, además de pruebas de cribado más específicas para tener datos más certeros.

Agradecimientos

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES) por el financiamiento bajo el

proyecto CC-0377-14.

Referencias bibliográficas.

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer cervicouterino. 2015. Disponible en línea en: www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/es/
2. Anuario de Mortalidad 2013 la República Bolivariana de Venezuela. 2015. Ministerio del Poder Popular para la Salud Disponible en línea en: https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario_Mortalidad-2013.pdf
3. Nicita G, Reigosa A, Torres J, Vázquez C, Fernández Y, Maritza A, Núñez N, Magris M. Infección por virus del papiloma humano (VPH) en una población indígena del Amazonas venezolano. SALUS. 2010, 14 (1):51-9.
4. Cortés- García, C. Representaciones sociales del cáncer de cuello uterino en mujeres Wayuu, en prestadores de servicios de salud y en tomadores de decisión del municipio de Uribia del Departamento de La Guajira, Colombia. 2016. Disponible en línea en: <http://bdigital.unal.edu.co/53097/1/35421080.2016.pdf>
5. Mairena, O. Persistencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia. Universidad Autónoma de Nicaragua. 2017. pp63. Disponible en línea en: <http://repositorio.unan.edu.ni/4301/1/96873.pdf>.
6. Carrero, Y. Patrones de infiltración leucocitaria y de expresión tisular de quimioquinas, factor de crecimiento endotelial vascular y mediadores del metabolismo oxidativo en lesiones inflamatorias y neoplásicas del cérvix

- Universidad de Alcalá. 2012. pp262. Disponible en línea en: <https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/17119/tesis%20doctoral%20%20definitiva%20yeyen.pdf?sequence=1>
7. Agüero A, Castillo K, González Blanco M. Neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 2012;72(2):89–102.
 8. De Sanjosé S, Bosch F, Castellsagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. *SEMERGEN*. 2007;33 Supl 2:9-21
 9. Marañón, T., Mastrapa, K., Flores, Y, Vaillant, L, Landazuri, S. Prevención y control del cáncer de cuello uterino. *Correo Científico Médico*. 2017. 21(1), 187–203. Disponible en línea en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100015.
 10. Virók, D, Eszik, I., Mosolygó, T, Önder, K, Endrész, V, Burián, K. A direct quantitative PCR-based measurement of herpes simplex virus susceptibility to antiviral drugs and neutralizing antibodies. 2018.46–56. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.01.007>
 11. Moore S, Forman D, Piñeros M, Fernández S, de Oliveira Santos M, Bray F. Cancer in indigenous people in Latin America and the Caribbean: a review. *Cancer Medicine*. 2014. 3(1): 70–80.
 12. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno NV, Herrero R, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359 (9312): 1093–1101.
 13. Smith J, Green J, Berrington D, Appleby P, Peto J, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159–67.
 14. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20–8.
 15. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: The role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Molecular Pathology* 2002; 55(1):19–24
 16. Torres-Poveda, K, Arredondo-López A, Duarte-Gómez M, Madrid-Marina V. La mujer indígena, vulnerable a cáncer cérvicouterino: Perspectiva desde modelos conceptuales de salud pública *Salud en Tabasco*, vol. 14, núm. 3, septiembre-diciembre, 2008, pp. 807-815 Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711373006>
 17. PAHO - WHO. Human rights and health: indigenous peoples. Washington, DC: PAHO & WHO. 2008
 18. Montenegro R, Stephens C. Indigenous health in Latin America and the Caribbean. *Lancet*. 2006. 367:1859–1869.
 19. AIHW. The health and welfare of Australia's Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW; 2015.
 20. Hill S, Sarfati D, Robson B, Blakely T. Indigenous inequalities in cancer: what role for health care? *ANZ J Surg*. 2013. 83(1-2):36-41
 21. Newman C, Graya R, Brenner L, Jackson C, Johnson P, Saunders V, Harris M, Butow P, Treloar C. One

- size fits all? The discursive framing of cultural difference in health professional accounts of providing cancer care to Aboriginal people. *Ethn Health*. 2013.18(4):433-447. 342.
22. Valery P, Youlden D, Baade P, Ward L, Green A, Aitken J. Cancer survival in Indigenous and non-Indigenous Australian children: what is the difference? *Cancer Causes & Control*. 2013. 24(12):2099-106. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0287-9>
23. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N. Environmental co factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002. 89:191-9.
24. Mandelblatt J, Gold K, O'Malley A, Taylor K, Cagney K, et al. Breast and cervix cancer screening among multiethnic women: Role of age, health, and source of care. *Prev Med* 1999. 28:418-25
25. Nicita G, Reigosa A, Torres J, Vázquez C, Fernández Y, Álvarez M, Núñez N, Magri M. Infección por virus del papiloma humano (VPH) en una población indígena del Amazonas Venezolano. *SalusOnline*. 2010. 14:1. p. 5
26. Whop L, Baade P, Garvey G, Cunningham J, Brotherton J, Lokuge K, Valery P et al. Cervical Abnormalities Are More Common among Indigenous than Other Australian Women: A Retrospective Record-Linkage Study, 2000-2011. *PLoS One*. 2016 Apr 11;11(4):e0150473. doi: 10.1371/journal.pone.0150473. eCollection 2016.
27. Carson E, Sharmin S, Maier AB, Meij J. Comparación de la mortalidad indígena en áreas urbanas, rurales muy remotas: una revisión sistemática y un metanálisis. *Salud Int*. 2018 doi: 10.1093 / inthealth / ihy021.
28. Allen-Leigh B, Uribe-Zúñiga P, León-Maldonado L, Lörincz A, Salmerón J, Lazcano-Ponce E. Barreras al auto-muestreo del VPH y la citología entre mujeres indígenas de bajos ingresos en áreas rurales de un entorno de ingreso medio: un estudio cualitativo. *BMC Cancer*. 2017. 17 (1): 734. doi: 10.1186 / s12885-017-3723-5.