

**EPIDEMIOLOGÍA DE LOS FACTORES DE RIESGO COMÚNMENTE
ASOCIADOS A LA NEOPLASIA CERVICAL
EN EL DEPARTAMENTO DEL CAUCA, PERIODO 1990 – 2001**

NEIZA LILIANA BURBANO SOTELO

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
POPAYÁN
2007**

**EPIDEMIOLOGÍA DE LOS FACTORES DE RIESGO COMÚNMENTE
ASOCIADOS A LA NEOPLASIA CERVICAL
EN EL DEPARTAMENTO DEL CAUCA, PERIODO 1990 – 2001**

NEIZA LILIANA BURBANO SOTELO
Trabajo de grado para optar al título de Bióloga

Director
Carlos Hernán Sierra Torres, Ph.D

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
POPAYÁN
2007

Nota de Aceptación

Luz Stella Hoyos, MSc.
Jurado.

Miryam Bravo, MD.
Jurado.

Carlos Hernán Sierra, Ph.D.
Director.

Popayán, Agosto 10 de 2007

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
GLOSARIO	1
INTRODUCCIÓN	3
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. OBJETIVOS	8
3.1. OBJETIVO GENERAL	8
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
4. MARCO TEÓRICO	9
4.1. DEFINICIÓN DEL CÁNCER CERVICAL	9
4.2. CLASIFICACIÓN	9
4.3. HISTOPATOLOGÍA	11
4.3.1. Neoplasia cervical intraepitelial	13
4.3.2. Adenocarcinoma <i>in situ</i>	14
4.3.3. Carcinoma microinvasivo	14
4.3.4. Carcinoma invasivo de células escamosas	14
4.3.5. Adenocarcinoma invasivo	14
4.4. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER CERVICAL	15
4.5. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	19
4.5.1. Virus del papiloma humano (VPH)	20
4.5.2. Factores ambientales	23

4.5.3. Factores no ambientales	23
4.6. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICAL	23
4.6.1. Edad	25
4.6.2. Paridad	25
4.6.3. Comportamiento sexual	26
4.6.4. Salud y prácticas sanitarias	27
4.6.4.1. Higiene personal	27
4.6.4.2. Citologías	28
4.6.4.3. Enfermedades transmitidas sexualmente	28
4.6.4.4. Anticoncepción	28
4.6.5. Consumo de cigarrillo	29
4.6.6. Papiloma virus humano (VPH)	30
4.7. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICAL EN COLOMBIA	31
4.8. GÉNETICA DEL CÁNCER CERVICAL	35
4.8.1. Genes relacionados con la aparición del cáncer	37
4.8.1.1. Oncogenes	38
4.8.1.2. Genes supresores	39
4.8.1.3. Rb1	40
4.8.1.4. p53	40
5. METODOLOGÍA	41
5.1. TIPO DE ESTUDIO	41
5.2. POBLACIÓN	41
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	41

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	41
5.5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	41
5.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	42
5.6.1. Número De historia clínica	42
5.6.2. Año de diagnóstico	42
5.6.3. Edad	42
5.6.4. Número de hijos	42
5.6.5. Número de compañeros sexuales	42
5.6.6. Edad de la primera relación sexual	42
5.6.7. Procedencia	42
5.6.8. Estado civil	43
5.6.9. Análisis de exámenes de citología y patología	43
5.6.10. Hábito de fumar	43
5.7. PROCESAMIENTO Y PLAN DE ANÁLISIS	43
6. RESULTADOS	44
7. DISCUSIÓN	50
8. CONCLUSIONES	52
9. RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Anatomía del útero	9
Figura 2. Historia natural del cáncer cervical	18
Figura 3. Incidencia del cáncer de cuello uterino en Colombia	33
Figura 4. Incidencia del cáncer de cuello uterino por departamento	34
Figura 5. Mapa genómico del papiloma virus humano	35

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores de la cervix	13
Tabla 2. Clasificación clínica tipo viral del papiloma virus	22
Tabla 3. Demografía de la Población de Estudio	44
Tabla 4. Características clínicas de la población en estudio	45
Tabla 5. Actividad sexual de la población en estudio	46
Tabla 6. Reporte citológico y patológico de la población de estudio	47
Tabla 7. Características sociodemográficas según el diagnóstico	48

GLOSARIO

ADENOCARCINOMA: Neoplasia perteneciente a un gran grupo de tumores epiteliales malignos que tienen su localización en glándulas.

ADENOSARCOMA: Tumor maligno compuesto de elementos epiteliales glandulares estromales.

ANAPLASIA: Pérdida de las características propias de una célula cuando sufre diferenciación tumoral.

APOPTOSIS: Muerte celular programada, fenómeno biológico fundamental, permanente, dinámico e interactivo.

ATIPIA: Anomalía propia de los tumores malignos en la que la célula sufre una alteración de su morfología o de sus funciones

CARCINOMA: Tumor de naturaleza cancerosa, cáncer que comienza en las células escamosas, las cuales son delgadas, planas, semejantes a las escamas de pez. Las células escamosas se encuentran en el tejido que forma la superficie de la piel, el revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y los pasajes de los tractos respiratorio y digestivo.

CÉRVIX: El extremo inferior, estrecho, del útero, que forma un canal entre el útero y la vagina. También se conoce como cuello uterino o cuello del útero.

COILOCITO: Célula epitelial escamosa, más comúnmente superficial e intermedia, aunque también puede verse en células parabasales y metaplásicas. Esta célula presenta cambios típicos tanto en su núcleo como en su citoplasma, pierde los bordes angulados usuales de la célula escamosa superficial y su forma tiende a ser redondeada y ovoide. El citoplasma muestra una condensación periférica que le da un aspecto en "asa de alambre", es opaco, denso y de aspecto céreo, anfófilico, acidofílico o de color rojo/naranja brillante. Además, se observa una gran cavidad o halo con un margen muy bien definido, de forma oval o ligeramente festoneado.

COLPOSCOPIA: Examen de la vagina y de la cervix usando un instrumento luminoso de aumento llamado colposcopio.

CONDILOMAS: Enfermedad vírica de la piel caracterizada por el crecimiento de una verruga blanda en los genitales o en la región anal. En los adultos, el trastorno

se considera una enfermedad de transmisión sexual (ETS), pero en niños el virus aparece o se transmite con o sin el contacto sexual.

DISPLASIA: Células que se ven anormales en el microscopio, pero que no son de naturaleza cancerosa.

VPH: Virus del papiloma humano, causante de crecimientos (verrugas) anormales de tejido y que se encuentra relacionado a menudo con algunos tipos de cáncer.

IN SITU: Cáncer que afecta sólo las células localizadas a nivel epitelial que no traspasa la membrana basal y no se ha diseminado a tejidos vecinos

LESIÓN INTRAEPITELIAL: Término general para el crecimiento anormal de células escamosas en la superficie de la cérvix. Los cambios en las células se describen como de bajo grado y de alto grado, dependiendo de qué tanto se haya afectado el cérvix y qué tan anormales aparezcan las células

METÁSTASIS: Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra. Los tumores formados de células que se han diseminado se llaman "tumores secundarios" y contienen células que son como las del tumor original (primario).

NEOPLASIA: Término general para el crecimiento de células anormales en la superficie de la cérvix. Se pueden usar los números del 1 al 3 para describir qué tanto de la cérvix contiene células anormales.

PAPANICOLAU: Método de recolección de células de la cérvix para ser examinadas en el microscopio. Se usa para detectar cambios que pueden ser cancerosos o que pueden llevar al cáncer y para mostrar condiciones no cancerosas, tales como infección o inflamación.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer cervical (CC) ocupa el segundo lugar en incidencia, presentando 466.000 casos al año, lo que representa el 15% de todas las variedades de cánceres diagnosticados en la mujer entre los 40 y 50 años y el segundo tipo de cáncer ginecológico más frecuente en el sexo femenino. En el año 2000 se presentaron aproximadamente 233.372 muertes por esta enfermedad (Ferlay *et al.*, 2001). Una razón importante que refleja la alta incidencia de CC, en los países en vía de desarrollo, es la falta de programas que garanticen un diagnóstico temprano de las condiciones precancerosas de esta enfermedad antes de que progresen a cáncer invasivo. La incidencia es más alta en Centroamérica, seguida por África del Sur y Oriental, América del Sur, el Caribe, y Asia del sur (Parkin *et al.*, 2005). Además, el CC es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de los países en vía de desarrollo. De las 230.000 mujeres que cada año mueren como consecuencia de este cáncer, al menos un 80% son de países de América Latina, del Sudeste Asiático y de África (OPS, 2004). Según estas cifras, en febrero de 2002, en América Latina y el Caribe, se esperó que aproximadamente 30.500 mujeres fallecieran como consecuencia de esta enfermedad.

En Colombia, el CC es la primera causa de muerte por esta patología en mujeres y con una de las tasas de incidencia más alta en el mundo (Polanía, Orozco y Spinel, 1998). En el período comprendido entre los años 1983 y 1991, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino fue de 6,5 por 100.000 habitantes (Shanta *et al.*, 2000); entre 1986 y 1996 fallecieron 20.000 mujeres por cáncer de cuello uterino, el 50% de estos casos murieron por diagnóstico tardío y falta de acceso a los tratamientos especializados. Es la segunda tasa de mortalidad (9,9 por 100.000 mujeres en 1994) más alta de toda Sudamérica por esta patología (Sherris, Herdman y Elias, 2004). De acuerdo con los últimos datos de mortalidad en el país, en 1995 el cáncer de cuello uterino ocasionó el 15% de las muertes por cáncer en mujeres, lo cual significó un descenso con respecto a 1985 de un 1%; sin embargo, pasó a ocupar el primer lugar como causa de mortalidad por tumores malignos. El CC ocupa el décimo lugar en la mortalidad general en el área rural y la octava en el área urbana. La tendencia de la mortalidad ha conservado un patrón estable en los últimos 30 años; durante el quinquenio 1987-1991 la incidencia del carcinoma invasivo de cuello uterino fue de 25,2 por 100.000 mujeres, mientras que para el carcinoma *in situ* fue de 21,6 por 100.000 (Serrano *et al.*, 2004). Según la OPS (OPS, 2004), en Colombia durante el periodo 1996-2001 las tasas de mortalidad por CC registradas fueron de 12.8% y 13.3%, y que corresponden al 13.4% de las muertes totales ocasionadas por neoplasias de cualquier tipo.

En el Departamento del Cauca, en la última década se han registrado aproximadamente 38 muertes al año (Sierra, Acosta y Orejuela, 2006) como consecuencia de esta patología, siendo la primera causa de muerte en mujeres. Esta alta incidencia se debe a la falta de programas y de campañas que garanticen y motiven un adecuado conocimiento de la enfermedad por parte de las mujeres que se encuentran dentro de los grupos de riesgo de presentar esta patología. Según el Departamento de Patología del Hospital Universitario San José de Popayán, se revisan anualmente un promedio de 22.000 citologías de las cuales aproximadamente 1496 son clasificadas como atípicas benignas, 176 como Neoplasia Intraepitelial Cervical o NIC I, 44 como NIC II, y 440 como NIC III. Se detectan un promedio de 74 casos de cáncer invasor por año y 44 casos de Lesión Intraepitelial de Grado Alto o H-SIL (Bravo *et al.*, 1995).

El objetivo de este trabajo es identificar la prevalencia de los factores de riesgo que se encuentran más relacionados con neoplasia cervical y a su vez aportar bases epidemiológicas para la continuidad de estudios encaminados a establecer la etiología de esta enfermedad en el en el Departamento del Cauca.

2. JUSTIFICACIÓN

La investigación acerca de la etiología del CC ha progresado sustancialmente durante las últimas décadas, en las cuales se ha asociado al virus del papiloma humano (VPH) como un agente infeccioso importante en la manifestación de este tipo de cáncer. La evidencia científica sobre la asociación entre VPH y el CC y sus lesiones precursoras es fuerte, consistente y específica para VPH de alto riesgo (tipos 16 y 18) (Bosch *et al.*, 2002). Esto ha permitido establecer estrategias de prevención mediante la detección precoz de la lesión, seguida del tratamiento eficaz que equivale a la curación de la enfermedad. Para esta detección temprana existe desde 1943 una metodología conocida como citología cervicouterina, (prueba de Papanicolau) que convertida en prueba tamiz permite identificar en la población femenina la proporción de mujeres con lesiones precancerosas, la cual en Colombia fluctúa entre el 2 y 5% de las mujeres examinadas entre los 25 y 64 años (Gallego y Uribe, 1988).

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, 1995) , analizando la experiencia de 10 programas en Europa y Canadá, estimó tasas de falsos positivos y falsos negativos próximas al 40% (Stoler y Schiffman, 2001). La reproducibilidad de la prueba depende la adecuada formación, protocolización y adopción de suficientes controles de calidad en las técnicas de la toma cervical y la interpretación de las muestras. El objetivo fundamental de la aplicación de esta prueba es la detección de las lesiones precursoras del CC, de forma que se logre una reducción de la incidencia de las lesiones invasivas. Existen factores limitantes que se ven reflejados en la incidencia de la enfermedad y que condicionan también una baja eficiencia en los programas de prevención en nuestro medio como son:

- El insuficiente conocimiento de la enfermedad (porcentaje de lesiones preinvasivas, cuantificación temporal de esta progresión y de las variables que condicionan la transición o regresión de las lesiones).
- Las limitaciones en la validez de la propia citología cervicovaginal. Existe cierto grado de acuerdo en atribuir una tercera parte de los resultados falsos negativos a errores de lectura e interpretaciones de las muestras en el laboratorio y las dos terceras partes restantes a fallos en la toma de la muestra (no se logra recoger células anormales existentes). La calidad del frotis cervicovaginal depende fundamentalmente de la habilidad y el entrenamiento específico del personal que hace la toma.

- Las dificultades de los programas en lograr altas tasas de participación y sobre todo en la captación de los grupos de población que presentan por su mayor riesgo, las mayores tasas de incidencia.
- La dedicación y los recursos necesarios para superar las limitaciones de estos programas pueden ser considerados como excesivos en función de los escasos beneficios obtenidos, en términos de años de vida ganados y de los importantes efectos adversos para las mujeres.

El grupo de trabajo de la Agencia internacional para la investigación en cáncer (IARC, 1995) sobre la detección del CC destacó entre sus resultados: la alta protección que confiere la obtención de un resultado negativo en el frotis respecto al riesgo de cáncer invasivo en los siguientes 5 años. Además, el riesgo de cáncer invasivo va disminuyendo a medida que se va acumulando resultados negativos sucesivos en el frotis.

La decisión de poner en marcha programas de detección precoz de CC desde la atención primaria, con carácter poblacional, ha de tener presente que tanto la calidad de los métodos y procedimientos como la eficacia global del programa mejoran con la concentración de recursos y la protocolización de las actividades del programa para lograr que los beneficios para las mujeres superen los riesgos y perjuicios. Para que esto sea posible, se deben establecer los suficientes controles en el proceso (captación, toma de muestras, procesamiento, envío, laboratorio de citología, emisión de informes, información a las mujeres, registro, tratamiento y seguimiento) y en los indicadores desarrollados para evaluación continuada del programa.

En Colombia no es posible evaluar adecuadamente la incidencia de cáncer puesto que no se dispone de un registro completo de los casos nuevos de enfermedad. Los reportes que se reciben en las instituciones privadas y públicas, no incluyen todos los casos de enfermedad que realmente se presentan. En el Departamento del Cauca, la epidemiología de las diferentes patologías que se presentan en la comunidad se estudian a nivel interno de cada institución prestadora de servicios de salud y no se tiene en cuenta la patología cervical; puesto que ésta no se encuentra clasificada dentro del grupo de las 10 patologías frecuentes que afectan a la población de nuestra región. Por lo tanto, los datos estadísticos que suministra la Dirección Departamental de Salud del Cauca, acerca de la patología cervical, son datos incompletos y poco precisos. Además, es importante manifestar que los controles epidemiológicos que se realizan en la región obedecen a campañas de promoción y prevención de la enfermedad y por lo tanto podrían presentar sesgos de selección.

Los estudios epidemiológicos son esenciales para establecer la asociación entre diferentes factores de riesgo que se presentan en una población y el desarrollo de cáncer, así como la naturaleza de la asociación. El presente trabajo aportó datos epidemiológicos en nuestra región a partir de un estudio retrospectivo de 11 años y permitió establecer los posibles factores de riesgo que se encuentran asociados con la neoplasia cervical. Además aporta bases epidemiológicas para la continuidad de estudios encaminados a establecer la etiología de esta enfermedad en nuestro departamento.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, para determinar la prevalencia de los factores de riesgo más comúnmente asociados a la displasia y cáncer cervical en el Departamento del Cauca, entre el periodo 1990–2001.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas de las pacientes.

Identificar la prevalencia de factores de riesgo de actividad sexual.

Aportar bases epidemiológicas para la continuidad de estudios encaminados a establecer la etiología de esta enfermedad en nuestra región.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. DEFINICIÓN DEL CÁNCER CERVICAL

El CC es la neoplasia ginecológica femenina más frecuente a nivel mundial. Es un tipo de cáncer que se desarrolla en las células epiteliales que recubren este segmento del útero y puede aparecer a cualquier edad aunque habitualmente aparece hacia la cuarta década de vida de la mujer (Blaustein`s, 1994).

4.2. CLASIFICACIÓN

El útero (la matriz) está dividido en dos partes (Fig. 1). La parte superior o cuerpo del útero es el lugar donde se desarrolla el feto. La cérvix es la parte inferior del útero. La cérvix conecta el cuerpo del útero con la vagina (el canal por donde nace el feto). La parte de la cérvix más cercana al cuerpo del útero se llama endocérvix, la próxima a la vagina, es el ectocérvix.



Fig 1. Anatomía del Útero. Fuente: (Blaustein`s, 1994).

El ectocérvix, visible por el médico cuando coloca el espéculo e inspecciona el interior de la vagina, tiene una cubierta de un tejido denominado epitelio escamoso o escamocelular. El canal endocervical está recubierto por células de tipo columnar y contiene glándulas. Esa distinción es importante porque el CC puede originarse en uno u otro tipo siendo, el de tejido escamoso el más frecuente.

La unión entre el epitelio columnar de la endocérvix y el epitelio escamoso de la ectocérvix es un sitio de continuos cambios metaplásicos; este cambio es más activo en el útero, en la pubertad y durante el primer embarazo y decae tras la

menopausia. La metaplasia escamosa atípica inducida por virus y desarrollada en esta región puede progresar a lesiones escamosas intraepiteliales de más alto grado. El mayor riesgo de transformación neoplásica coincide con los períodos de mayor actividad metaplásica y la mayoría de los carcinomas surgen de esta zona de transformación metaplásica en la unión escamocolumnar de la cervix.

Algunos estudios longitudinales han revelado que entre el 30% y el 70% de las pacientes con CC in situ, no tratado, desarrollarán carcinoma invasor en un período de 10 a 12 años. Sin embargo, en alrededor del 10% de las pacientes, las lesiones pueden progresar de in situ a invasoras en períodos inferiores a un año. A medida que se hace invasor, el tumor irrumpe a través de la membrana basal e invade el estroma cervical. La extensión del tumor cervical puede manifestarse, en último término, como una ulceración, un tumor exofítico o la infiltración extensa del tejido subyacente incluyendo la vejiga o el recto.

Además de la invasión local, el CC puede diseminarse por vía de los ganglios linfáticos regionales o del torrente sanguíneo. La diseminación tumoral generalmente es una función de la extensión e invasión de la lesión local. A pesar de que, en general, el CC progresa de manera ordenada, ocasionalmente se puede presentar un tumor pequeño con metástasis distante. Por este motivo, se debe evaluar cuidadosamente a las pacientes en búsqueda de enfermedad metastásica.

A medida que se ha mejorado el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, la clasificación de estas lesiones ha recibido diferentes denominaciones (por ejemplo, PAP I a V; displasia moderada o severa y carcinoma in situ; neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I, II, III, y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado.

Posteriormente, se introdujo la terminología de displasia cervical intraepitelial (NIC I, II, III). Este sistema de clasificación ha servido de base para el diagnóstico y manejo clínico de lesiones cervicales en los pasados 20 años (Kiviat, 1996).

Con el fin de facilitar la comunicación y la comparación entre las diferentes clasificaciones, recientemente ha aparecido una nueva clasificación llamada Bethesda System, en ella se describen los cambios citológicos en relación con las modificaciones histológicas (Richard, 1990).

Sin un diagnóstico y tratamiento temprano, el CC se disemina invadiendo el resto del útero, la vagina, el parametrio y la pelvis. Las metástasis linfáticas se manifiestan en la pelvis. La progresión clínica ha sido clasificada por la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) la cual ha definido los criterios más aceptados para la etapificación clínica del CC en cuatro estadios (I-IV) y 15 subestadios. Este sistema se basa en un examen clínico y en los resultados de estudios radiológicos y procedimientos específicos (FIGO, 1995).

4.3. HISTOPATOLOGÍA

El desarrollo del CC está frecuentemente precedido por una serie de anomalías celulares caracterizadas citológica e histológicamente por variaciones en la maduración del citoplasma celular e irregularidades nucleares. La enfermedad comienza con una proliferación atípica de las células epiteliales que poco a poco invaden el espesor del cuello del epitelio y lo degeneran en lesiones más graves hasta invadir el estroma que es cuando se manifiesta el cáncer.

Al momento está establecido que la transformación neoplásica se origina generalmente en zonas de metaplasia escamosa. La región anatómico-específica que demuestra la mayor susceptibilidad a los cambios metaplásicos y la transformación neoplásica es la zona de transformación, localizada entre la porción vaginal y la porción uterina de la cérvix. Esta zona es una banda circunferencial de tejido a menudo reconocida por el clínico por su color rojizo y por el patólogo por su contenido de epitelio de células columnares o glandulares con o sin la inclusión de parches de tejido escamoso. Este es el epitelio escamoso que más a menudo presenta cambios celulares, incluyendo una marcada respuesta inflamatoria, por lo cual se ha considerado que estos cambios preceden al desarrollo de un cáncer escamoso (Reid, 1985).

Los cambios precancerosos y cancerosos de la cérvix se pueden hallar usualmente mediante la prueba de Papanicolau, que consiste en raspar la superficie de la cérvix para obtener algunas células y observarlas al microscopio. Debido a que los cambios precancerosos y los tumores cancerosos de la cérvix en sus etapas iniciales son 100% curables, esta prueba podría evitar casi todas las muertes por cáncer.

El desarrollo de una lesión precancerosa del cuello del útero aparentemente involucra varios eventos. La exposición a algún tipo de VPH de alto riesgo probablemente produce una infección inicial del epitelio escamosos de la zona T, seguido por alteraciones morfológicas y biológicas de las células infectadas por

VPH. Aunque en este proceso es clara la interacción entre VPH y genes celulares, algunos estudios apoyan la participación de oncogenes celulares, además de la respuesta inmune del huésped, para que se produzca un cáncer invasor.

En la actualidad se sabe que la transformación maligna de las células normales se debe a la alteración de dos tipos de genes: los protooncogenes y los genes supresores de tumores llamados antioncogenes. Los protooncogenes (c-myc, ras y erB2), antioncogenes (p53, Rb) son componentes celulares normales que tienen como función el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular, que para convertirse en oncogenes y producir un cáncer, deben alterar su estructura, ya sea mediante mutaciones o a través de re-arreglos genéticos (Riou *et al.*, 1987; Cullen *et al.*, 1991). Los antioncogenes son también componentes celulares normales que codifican proteínas necesarias para que las células progresen a través del ciclo celular (Castañeda, 2004).

Microscópicamente la evolución de la lesión se caracteriza por la diferenciación de las células epiteliales que progresivamente proliferan e invaden el epitelio. Inicialmente esta progresión fue descrita en función del incremento en el grado de displasia (leve, moderada y severa) y carcinoma *in situ*. En un principio, las displasias, las atipias celulares no comprenden todo el espesor del epitelio, observándose una tendencia a la maduración y proliferación celular normal en los estratos superiores; en el carcinoma *in situ* las atipias celulares comprometen todo el espesor del epitelio. La única diferencia histológica entre éste y el carcinoma infiltrante es la ausencia de invasión del estroma.

En los últimos años se han relacionado los cambios morfológicos en las células exfoliadas con la infección del VPH y se han incorporado como componentes del diagnóstico citológico e histológico de los estadios tempranos del proceso neoplásico. Las lesiones precoces son consideradas actualmente como manifestaciones de la infección por VPH, que se caracteriza por la presencia de alteraciones nucleares y proliferación celular del epitelio. Estas anomalías tienden a la regresión espontánea (Wright y Kurman, 1994), pero algunas de estas lesiones particularmente las causadas por los virus de VPH oncogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 65) pueden modificar el espesor del epitelio y desarrollar la enfermedad (Park *et al.*, 1996).

El diagnóstico citológico se realiza mediante la extracción de un pequeño volumen de las células exfoliadas de la cervix con una espátula. Este popular procedimiento se conoce también como prueba de Papanicolau (Pap) y es empleado para la detección de CC en poblaciones normales.

El conocimiento y el origen del comportamiento del CC se ha incrementado en los últimos años, ahora se sabe que el CC se manifiesta en distintas presentaciones histológicas, cuya nomenclatura se basa en el comportamiento de esta neoplasia (Tabla 1) y no en algunas características morfológicas universales que definen el cáncer.

Tabla 1. Clasificación histológica de tumores epiteliales del cérvix

Carcinoma de células escamosas

1. No queratinizante
2. Queratinizante
3. Verrugoso
4. Papilar transicional
5. Tipo linfoepitelioma

Adenocarcinoma

1. Mucinoso (endocervical)
2. Endometriode
3. Villoglandular
4. Adenoma maligno
5. Células claras
6. Seroso

Otros tumores epiteliales

1. Carcinoma adenoescamoso
2. Carcinoma de células vidriosas
3. Carcinoma adenoide quístico
4. Carcinoma adenoide basal
5. Tumor carcinoide
6. Carcinoma de células pequeñas
7. Mesonefrítico

Fuente: (Benda, 2004)

4.3.1. Neoplasia cervical intraepitelial. Este término, propuesto por Richart, 1973, se refiere sólo a una lesión que podría progresar a carcinoma invasivo. Aunque CIN I-II se refiere a veces como una displasia leve a moderada, se prefiere CIN al término displasia en estos momentos. Dado que el término displasia significa maduración anormal, la metaplasia proliferante, sin actividad mitótica, ha sido a veces llamada erróneamente displasia.

Han sido desarrollados varios sistemas para clasificar las citologías cervicales. Aunque los criterios para el diagnóstico de CIN varían algo entre patólogos, las

características importantes de esta lesión son la inmadurez celular, la desorganización celular, las anomalías nucleares y la actividad mitótica incrementada. El grado de neoplasia está determinado por la extensión de la actividad mitótica, la proliferación de células inmaduras y la atipia nuclear. Si las mitosis y las células inmaduras están presentes sólo en el tercio más inferior del epitelio, la lesión es normalmente designada CIN 1. La afectación del tercio medio o superior se diagnostica de CIN 2 o CIN 3, respectivamente.

4.3.2. Adenocarcinoma *in situ*. El diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* (AIS) se hace cuando las células normales de las glándulas endocervicales son reemplazadas por columnas irregulares altas de células con estratificación, núcleos hiper cromáticos, y actividad mitótica aumentada, pero la distribución normal de las glándulas endocervicales está mantenida y no hay aparente invasión del estroma. Alrededor del 50% de las mujeres con AIS cervical también tiene CIN escamoso, y AIS es a menudo un hallazgo accidental en pacientes operadas por carcinomas escamosos.

4.3.3. Carcinoma microinvasivo. Esta definición está basada en la afectación máxima en su extensión en profundidad y lineal; sólo se puede diagnosticar en una muestra que incluya la lesión neoplásica completa y la zona de transformación cervical.

Mientras el tumor progresa, la invasión ocurre en muchos sitios y su profundidad y extensión lineal se hace medible. La profundidad de la invasión debería ser medible con un micrómetro desde la base del epitelio al punto más profundo de la invasión. Aunque algunas lesiones que han invadido menos de 3 mm (FIGO estadio IA1) raramente hacen metástasis, alrededor del 5% de los tumores que invaden de 3 a 5 mm (FIGO estadio IA2) presentan ganglios pélvicos positivos (Fu y Reagan, 1989).

4.3.4. Carcinoma invasivo de células escamosas. Entre el 80 y el 90% de los carcinomas cervicales son escamosos. Varios sistemas han sido utilizados para clasificar y graduar los carcinomas escamosos, pero ninguno ha demostrado ser consistente para predecir el pronóstico. Uno de los sistemas de categorización de neoplasias escamosas, que más se utiliza, lo hace en función de células queratinizantes grandes, células grandes no queratinizantes o carcinoma de células pequeñas (Robert y Fu, 1990).

4.3.5. Adenocarcinoma invasivo. Los adenocarcinomas invasivos pueden ser puros o mixtos con carcinoma de células escamosas (carcinoma

adenoescamoso). Se ha observado una amplia variedad de tipos de células, patrones de crecimiento y diferenciación. Alrededor del 80% de los adenocarcinomas cervicales están formados predominantemente por células cuyas características de diferenciación simulan epitelio endocervical glandular con producción intracitoplasmática de mucina. El resto de tumores están formados por células endometrioides, células claras, células intestinales o una mezcla de más de un tipo de célula.

4.4. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER CERVICAL

El CC se presenta en la zona escamo columnar que resulta de la unión de dos epitelios: el vaginal y el endocervical y que se conoce como zona de transformación. Según la estirpe celular de la cual se origine, el CC puede ser de tipo epidermoide o escamoso, adenocarcinoma, mixto o adenoescamoso, así como de otras variedades histológicas menos frecuentes, como el de células pequeñas (Hopkins y Morley, 1991). El comportamiento biológico de estos tipos histológicos varía, siendo en general los adenocarcinomas y los carcinomas adenoescamosos más agresivos que los epidermoides (Berek, Hacker y Fu, 1985). La zona de transformación está sujeta a estímulos y cambios hormonales constantes durante los ciclos menstruales, los embarazos y partos, así como a cambios en la acidez vaginal y a infecciones por diversos agentes entre los que se destacan el VPH como factor etiológico asociado al desarrollo de tumores invasores, como también con el desarrollo de lesiones tempranas (Howley, 1991).

La desorganización de la arquitectura epitelial y la aparición de atipias citonucleares que afectan a todo o parte del espesor del epitelio, sin invadir la estroma subyacente se denomina neoplasia intraepitelial del cuello del útero. Algunas lesiones progresan de grado hasta invadir el estroma, otras permanecen estacionarias o regresan de forma espontánea; se considera que el 25-35% regresaran, el 60% persistirá y el 15% progresará hacia la invasión (Martín y Minguez, 1995)

Se puede considerar como factor de predisposición al CC, el pertenecer a determinado grupo étnico (ej. raza negra). La herencia en cambio no parece tener ninguna relación con su aparición. Además, se debe considerar la posibilidad de que las infecciones de transmisión sexual tengan cierta influencia en la aparición de la neoplasia, principalmente las de etiología vírica (Iglesias e Iglesias, 1985).

Desde hace más de 20 años, diversos autores han señalado que el CC se comporta como una enfermedad de transmisión sexual (Lorincz., *et al*, 1992;

Muñoz., *et al*, 1992; Bosch, *et al*, 2002), que inicialmente se creía que era el herpes simples 2 (HSV-2) (Blaustein's, 1994), luego la atención se centró en el VPH que hasta entonces sólo se había asociado a condilomas genitales. Con el advenimiento de la virología molecular el virus empezó a ser entendido y se asociaron varios de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de estas lesiones con la infección viral (Blaustein's 1994).

En 1976 Zur Hausen planteó la hipótesis según la cual proponía al VPH como el agente sexualmente transmitido y responsable de la transformación neoplásica del cuello uterino. Dicha hipótesis ha sido validada, por múltiples estudios epidemiológicos y por la evidencia molecular de que el ADN del VPH está integrado en un 99% de los carcinomas cervicales, asegurándose de que el VPH tiene un papel importante en el desarrollo del CC (Muñoz *et al*, 1992; Bosch *et al.*, 1994; Walboomers *et al.*, 1999, Muñoz *et al*, 2003).

Ciertos tipos de VPH en particular VPH -16,18- generalmente se asocian sólo con la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) I – II. Además, se ha visto que las lesiones leves presentan un contenido de ADN diploide o poliploide, lo que correlaciona con su tendencia a revertir (Fu y Reagan, 1989; Bibbo *et al.*, 1989). Las lesiones de las cepas de alto y bajo riesgo de VPH ocurren principalmente en mujeres jóvenes (entre 15-25 años) y aproximadamente el 80% de éstas son transitorias y sólo un porcentaje menor evoluciona hacia cáncer (Meijer, Walboomers y de Blok, 1998); el comportamiento de la infección cervical está influenciado por el tipo de VPH que la cause. Lesiones cervicales asociadas con VPH de bajo riesgo -6-11-, siguen casi siempre un curso benigno y por lo general producen una lesión plana y menos frecuentemente una lesión exofítica (condiloma acuminado) con la morfología típica de la coilocitosis. A pesar de esto, el panorama no es tan claro ya que no se puede distinguir, consistentemente, las lesiones precancerosas verdaderas de lesiones benignas que sean citológica o histológicamente similares. Del mismo modo, la variabilidad en la historia natural de lesiones biológicamente similares pueden estar influenciadas por una gran diversidad de factores.

Las neoplasias intraepiteliales de la cérvix, se definen como lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) en proliferación, que presentan maduración anormal, alargamiento nuclear y atipia. Aparentemente la amplia gama de lesiones epiteliales son facetas de una misma enfermedad en la cual hay un continuum en los cambios morfológicos (Richard y Wright, 1993).

Las lesiones de las cepas de alto riesgo -16,18-, están fuertemente relacionadas con lesiones de alto grado, al parecer el tiempo durante esta infección se manifiesta como una lesión de bajo grado y es muy corto. En estas lesiones

aunque el ADN viral está presente, las partículas virales son raramente producidas (Blaustein's, 1994), las infecciones con cepas de alto riesgo y una edad avanzada (mayor de 30) son factores asociados con infecciones persistentes y riesgo elevado de desarrollar cáncer (Ho *et al.*, 1998).

La población de mujeres de edad avanzada en las que se presenta el CC desafía el modelo de la exposición viral durante los primeros años de actividad sexual, seguidos de un periodo de 10-15 años de progresión a lesión intraepitelial y a carcinoma invasivo. Se ha demostrado sin embargo, que la frecuencia y distribución del VPH en estas mujeres no es significativamente diferente que entre la población joven, lo que sugiere que existen latencias prolongadas para la infección por VPH y su efecto oncogénico; se piensa que posiblemente estas mujeres hayan tenido el beneficio de un control inmunológico de la infección sin haber logrado desaparecerla y la aparición tardía de la enfermedad representaría una pérdida de la protección biológica relacionada con la edad (Gostout *et al.*, 1998).

Numerosos estudios llevados a cabo en pacientes portadoras de lesiones previas al CC concluyen que:

- En la mayoría de los casos, las LIE ocurren al menos una década antes que el cáncer invasor.
- Las mujeres que presentan LIE desarrollan cáncer invasor más frecuentemente que aquellas que no las tienen.
- A través de la biología molecular, cultivo de tejidos, microscopía electrónica, se ha comprobado la similitud entre el epitelio con displasia y el epitelio invasor.
- Estudios epidemiológicos muestran que, tanto las lesiones precursoras como el cáncer invasor comparten los mismos factores de riesgo (Wang *et al.*, 1995; Ho *et al.*, 1998).

No se conoce con certeza el tiempo que se requiere para que una lesión evolucione desde una lesión de bajo grado hasta un cáncer in situ, o para que eventualmente progrese a un cáncer invasor y es imposible, por cuestiones éticas, determinarlo mediante observación directa. Sin embargo, se han desarrollado modelos matemáticos para tratar de entender dicho fenómeno. Se ha calculado que el tiempo promedio que le toma a una lesión epitelial progresar de un grado al siguiente es de aproximadamente cinco años; y de 1 a 30 años lo que le toma a una lesión de alto grado progresar a cáncer invasor (Gustafsson y Adami, 1989; Myers *et al.*, 2000).

La historia natural del CC puede resumirse en la siguiente figura:

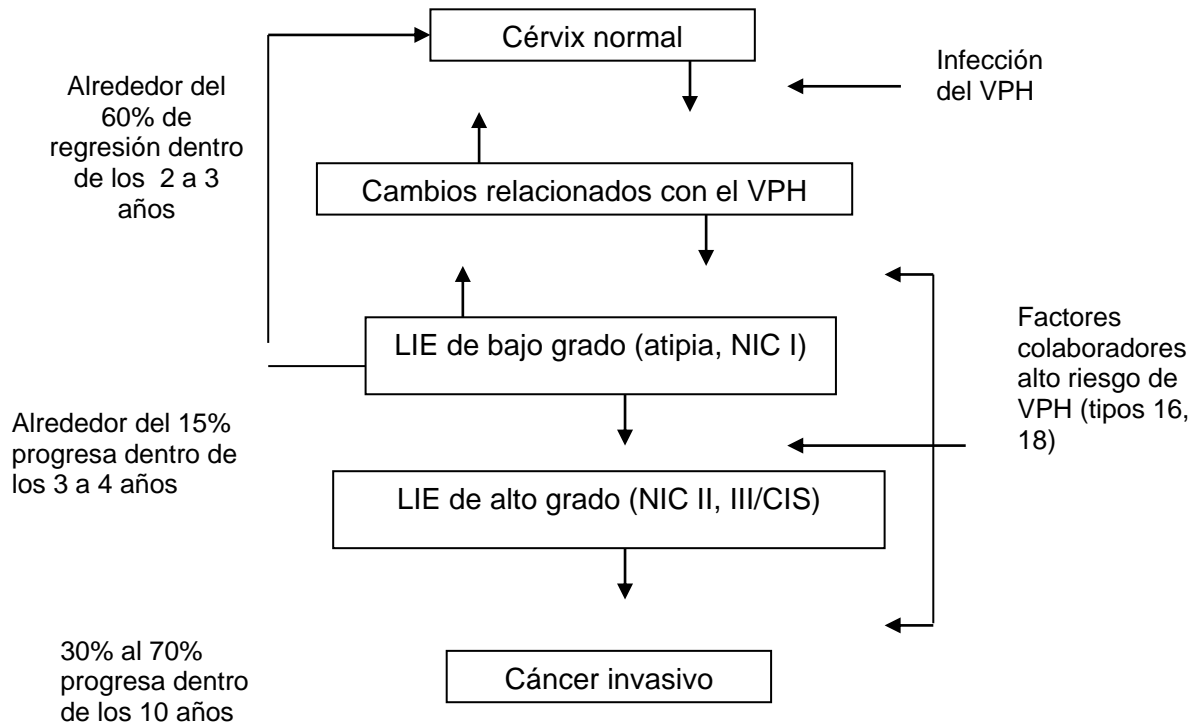


Figura 2. Historia natural del CC. LIE: lesión intraepitelial escamosa; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma *in situ*. Fuente: Castañeda, 2004.

Los estudios sobre la historia natural de la neoplasia cervical comparten un cierto número de problemas metodológicos como:

- a. La posible mala clasificación sobre el estatus de la enfermedad al inicio del estudio, esto es más posible cuando este estatus es definido por el estudio citológico, que hace la detección, pero no un diagnóstico preciso. El examen histológico del tejido cervical probablemente proporcione un diagnóstico exacto, mas no siempre garantizado, ya que la parte anormal de la lesión pudo no haber sido muestreada.
- b. Remover tejidos con propósitos diagnósticos puede influir sobre la historia natural de la enfermedad; la probabilidad de que esto ocurra depende del tamaño del tejido removido. Al parecer, aun la biopsia dirigida por colposcopio es suficiente para asegurar la regresión de la enfermedad en un importante número de casos.

- c. Es también un problema el detectar la progresión de la enfermedad, ya que ésta es asintomática y dicha progresión no puede ser medida continuamente en el tiempo; lo que se hace es inferir a través de las observaciones periódicas practicando citología o examen colposcópico y se confirma con el examen histológico; existe un elemento de subjetividad en la decisión cuando los resultados citológicos o colposcópico requieren una confirmación histológica. Una dificultad adicional es la decisión de cuáles cambios en la severidad de la enfermedad constituyen una evidencia de progresión de la misma en un periodo de tiempo. Otra sería determinar el punto de corte de un seguimiento por cuestiones éticas dada la imposibilidad de permitir la progresión de la enfermedad a fases de potencial malignidad.
- d. El uso de la misma técnica tanto para la medición inicial como para el seguimiento, se constituye otro problema ya que la citología como la colposcopia presentan algunas dificultades para distinguir correctamente los distintos tipos de LIE, por ejemplo, 15% de las LIE ocurren en la parte alta del canal endocervical, fuera del alcance del colposcopio (Woodman *et al.*, 1996).

4.5. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La investigación sobre la etiología del cáncer cervical ha avanzado de manera importante en las tres últimas décadas; así para el año 2000 la evidencia epidemiológica que sustenta la asociación entre VPH estaba ampliamente desarrollada en una gran variedad de estudios de prevalencia, casos y controles y cohortes, investigaciones sobre historia natural y, más recientemente, estudios de intervención aleatorizados, confirmando así la asociación entre la infección por VPH y CC (Bosch *et al.*, 1995; Walboomers *et al.*, 1999; Herrero *et al.*, 2000) cumple con los criterios de causalidad propuestos por Hill (Bosch *et al.*, 2002).

Estudios realizados en países desarrollados, y en vía de desarrollo, han mostrado también que el VPH está relacionado con las lesiones precursoras en la misma magnitud que con los estadios avanzados del CC (Schiffman *et al.*, 1993; Liaw *et al.*, 1995; Moreno *et al.*, 1995; Kjaer *et al.*, 1996).

A partir de estudios publicados por Parkin *et al.*, 1999, han estimado la fracción de CC que puede ser atribuible al VPH; según la estimación, el VPH sería responsable del 81% de los cánceres que ocurren en los países desarrollados y del 90% en países en desarrollo. En otras palabras el VPH sería el responsable de 675.000 casos de CC en países desarrollados y de 259.500 casos en los países en desarrollo (Parkin, Pisani y Ferlay, 1999).

Antes de la introducción de las técnicas para determinar la presencia de ADN del VPH, los estudios epidemiológicos identificaron una serie de factores llamados de riesgo, con una mayor prevalencia en los casos diagnosticados de CC que en el grupo de comparación. Este es el caso de diferencias en el comportamiento sexual, el uso de anticonceptivos orales, el hábito de fumar, infecciones de transmisión sexual. Sin embargo, tanto los parámetros que miden conducta sexual asociada a CC, como el resto de los llamados factores, han sido reevaluados después de la introducción de dichas técnicas. Así se afirma que variables como, el número de parejas sexuales o la edad de inicio de la vida sexual activa, sólo reflejan la probabilidad de exposición al VPH o la edad a la primera exposición al VPH. Una vez establecido que el factor etiológico central del CC es el VPH se ha planteado el papel que juegan los llamados factores de riesgo.

En la mayoría de estudios de casos y controles que se realizan actualmente se incluye un análisis separado, o se restringe el análisis a la mujeres VPH positivas (casos y controles) para poder estimar la contribución de factores adicionales al VPH en la etiología del CC (Kjaer *et al.*, 1996; Deacon *et al.*, 2000).

4.5.1. Virus del papiloma humano (VPH). Agente infeccioso perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, muestra tropismo epitelial induciendo un amplio espectro de lesiones de distinto grado de severidad (Teyssié, 1998). La infección genital por VPH representa la enfermedad de transmisión sexual más común a nivel mundial, siendo los niveles de prevalencia de la infección dependientes de la edad y método de detección aplicado (Bosch *et al.*, 2002).

Numerosos estudios epidemiológicos mundiales confirmaron que la infección genital por VPH es un factor necesario para el desarrollo del carcinoma cervical (Walboomers *et al.*, 1999), pero no suficiente, pudiendo producir infecciones asintomáticas sin importancia clínica. El genotipo viral es uno de los factores de riesgo asociados a la infección que determinan la progresión maligna de lesiones cervicales. Más de 40 tipos distintos de VPH han sido identificados en el tracto anogenital humano, los cuales se pueden subdividir en dos grupos: “de bajo riesgo oncogénico” (HPV-BR) que se encuentran en condilomas acuminados y neoplasias intraepiteliales de bajo grado con mínimo riesgo de progresión maligna (principalmente los tipos 6, 11 y 42) y los “de alto riesgo oncogénico” (HPV-AR) en neoplasias intraepiteliales de alto grado e invasivas (principalmente los tipos 16, 18, 31 y 45) (Zur Hausen, 1996).

Los VPH conforman un grupo heterogéneo de virus de ADN asociados con una gama de lesiones epiteliales que van desde verrugas plantares, de piel, papiloma laríngeo, condiloma acuminado, displasia anogenital y carcinomas. A pesar de que entre todos estos virus hay una conservación de la organización genética, los diferentes tipos de VPH aislados de lesiones epiteliales distintas comparten muy pocos niveles de homologías en sus secuencias de ADN (Zur Hausen, 1977).

La infección por VPH se limita a epitelios escamosos (piel y mucosa) y se inicia en las células basales del epitelio. La replicación del virus se encuentra aparentemente relacionada con el programa de diferenciación de las células epiteliales, posiblemente a través de proteínas celulares específicas que se unen al ADN viral y regulan la transcripción (Hines *et al.*, 1995). En gran cantidad de estudios se ha observado que existe una respuesta inmune del tipo humoral (Gao *et al.*, 1994) y celular (Chen *et al.*, 1992), contra proteínas del VPH dependiente del sistema ALH (antígenos de histocompatibilidad). Se ha encontrado que existe una asociación significativa entre CC y la presencia del antígeno DQw3 de ALH, así como alteraciones en la expresión superficial de antígeno de CPHI.

Un estudio (Apple, 1994) realizado en sueros de pacientes, en el que se muestra que ciertos haplotipos de la clase II de ALH, están asociados con CC, mientras que los haplotipos DR13 no tienen asociación con este tipo de cáncer. Los resultados sugieren que la respuesta inmune a epitopos específicos de VPH-16 puede ser determinada, en parte, por alelos específicos de ALH clase II. El análisis de la respuesta inmune contra VPH-16 en individuos con los haplotipos DR-DQ, puede revelar la especificidad y efectividad de la intervención de la respuesta inmune del hospedero contra las neoplasias cervicales de bajo grado. La tipificación de VPH en estas lesiones, conjuntamente con la determinación de los haplotipos DR-DQ, puede predecir regresión o progresión de la neoplasia al carcinoma (Apple, 1994).

Actualmente se han descrito más de 100 tipos diferentes de VPH (Cubie, 2003), (tabla 2) 40 de los cuales están relacionados con lesiones anogenitales (Zur Hausen, 1994). Con base en la frecuencia con que una lesión genital progresa a carcinoma, los VPH se han clasificado como de bajo o alto riesgo. Es frecuente encontrar virus de bajo riesgo en condilomas o verrugas genitales y en neoplasias que rara vez progresan a un tumor invasor. Por el contrario, los de alto riesgo se asocian con NIC III (carcinoma *in situ*) o lesiones que pueden progresar a la malignidad (Zur Hausen, 1994). Es posible que las diferencias existentes entre las regiones control (LCR) de los VPH, de alto o bajo riesgo, puedan ser algunos de los factores que definen el tipo de lesión que aparecerá; por ejemplo, sitios para factores de transcripción: AP1, NF-1 E2F, E2 y su relación con la caja TATA, etc.

En otras palabras, la organización de estas secuencias definirá la especificidad de cada tipo viral. (Pfister y Fuchs, 1987).

Tabla 2. Clasificación clínica tipo viral de los VPH

Localización de la lesión	Denominación	Clínica tipo viral
Piel	Verrugas plantares profundas y comunes	1,2,4
	Verrugas planas y comunes	2,3,10,21,28,29
	Verrugas comunes	4,7,26
	Epidermodisplasia verruciforme, queratosis actínica	5,8,9,14,15,17,19,20-25
	Carcinomas epidermoides, tumores en inmunodeprimidos	36,37,38,46,47,50,6,11,13
	Condilomas, papilomas de laringe, hiperdisplasia focal Heck, CIN I/II	6,11,13,43,44,45
Tracto respiratorio	Papiloma respiratorio	6,11
Tracto genital	Condilomas planos y exofíticos, carcinoma cérvix, CIN III, carcinoma de laringe, adenocarcinoma cervix, papulosis Bowenoides, enfermedad de Bowen.	16,18,30,31,32,33,34,35,39,41,42,44,45,48,51-54,56

Fuente: (Zur Hausen, 1994)

Los VPH son muy específicos de cada especie e inducen tumores epiteliales y fibroepiteliales de células escamosas en sus huéspedes naturales. Estos virus exhiben un tropismo específico por las células escamosas epiteliales y solamente estas células les permiten desarrollar todo su ciclo reproductivo. La infección productiva de células por los VPH se dividen en estadios que dependen del estado de diferenciación de las células epiteliales. El tropismo específico de los VPH por las células escamosas epiteliales se demuestra por la restricción de las funciones de replicación vírica (síntesis vegetativa de ADN vírico, producción de proteínas de la cápside vírica y ensamblaje de los viriones) a los queratinocitos altamente diferenciados.

En el epitelio escamoso, las células basales son las únicas normalmente capaces de soportar la síntesis de ADN celular y sufrir división celular. Por tanto, el virus tiene que infectar a las células basales para provocar una lesión que pueda persistir. Los experimentos de hibridación in situ han demostrado que el ADN de VPH está, de hecho, presente en las células basales y en las células basales de un papiloma. Cuando la células de una lesión infectada por un VPH se desplazan en el epitelio hasta la capa granular, sufren un proceso de diferenciación. El

control de la expresión de los genes tardíos del VPH está estrechamente relacionado con el estado de diferenciación de las células del epitelio escamoso. La síntesis vegetativa del ADN vírico y la expresión de las proteínas de la cápside ocurren sólo en las células epiteliales más diferenciadas (Zur Hausen, 1994).

La célula característica que sirve para diagnosticar la enfermedad cervical por VPH es el coilocito (Koss, 1992). La microscopía electrónica ha demostrado la presencia de partículas de VPH en las células coilocitóticas y ha sugerido el posible papel etiológico de dichos virus. Numerosos investigadores han encontrado antígenos específicos de la cápside de los VPH y ADN de VPH en lesiones displásicas del cuello uterino, confirmando así la etiología vírica de la displasia cervical.

4.5.2. Factores ambientales. Pueden modular el efecto del VPH: factores hormonales como el uso prolongado de anticonceptivos orales (AO) o la multiparidad, las infecciones de transmisión sexual (ETS) diferentes al VPH, el hábito de fumar, los factores nutricionales, factores relacionados con la conducta sexual y factores de tipo socioeconómico.

4.5.3. Factores no ambientales. Se pueden mencionar los relacionados con la respuesta inmune del huésped y aquellos relacionados con el virus, tales como el tipo y variantes del VPH, carga e integración viral.

La inmunosupresión, ya sea primaria o inducida por tratamientos médicos, implica un elevado riesgo de infecciones virales que incluyen VPH (Matas, Simmons y Najarian, 1975; Schneider, Kay y Lee, 1983) y desarrollar enfermedades neoplásicas (Matas, Simmons y Najarian, 1975).

Las infecciones virales son inicialmente intracelulares y los antígenos virales escapan al alcance de los anticuerpos. La respuesta humoral es importante sólo para infecciones virales productivas, en las que las partículas virales salen al espacio extracelular por exocitosis o durante la lisis celular por efecto del propio virus. Estos factores podrían, probablemente ser más importantes para estimular la progresión de las lesiones infecciosas a lesiones preneoplásicas (CIN III) que para la progresión de estas lesiones al cáncer invasor (Moreno *et al.*, 1995).

4.6. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICAL

Diversos estudios epidemiológicos vinculan a los VPH con el CC. Los autores llegan a la conclusión de que más de 90% de todos los CC se pueden atribuir a

ciertos tipos de VPH, de los cuales el VPH 16 representa la mayor proporción (alrededor de 50%), seguido de los VPH 18 (12%), 45 (8%) y 31 (5%). El reconocimiento de esta situación tiene implicaciones de gran alcance en lo referente a la prevención primaria y secundaria de este proceso maligno. En países en desarrollo, los programas de tamizaje convencionales, de buena calidad, siguen siendo la mejor opción para el control del CC que se puede aplicar a la población normal.

El CC y su precursor intraepitelial siguen un patrón típico de enfermedad de transmisión sexual. El riesgo de cáncer cervical está aumentado en prostitutas y mujeres que tuvieron su primer coito a edad precoz, múltiples parejas sexuales, enfermedades de transmisión sexual, o que dieron a luz hijos a una edad temprana. El comportamiento sexual promiscuo por parte de la pareja masculina también podría ser un factor de riesgo importante (Skegg *et al.*, 1982). Otros factores asociados con el cáncer cervical incluyen el tabaco, las inmunodeficiencias, las deficiencias en vitamina A y C y, probablemente los anticonceptivos orales.

Estudios recientes sugieren que el número de adenocarcinomas cervicales que afectan a mujeres entre los 20 y los 30 años podría haberse incrementado (Parazzini *et al.*, 1998). Aunque, en base a estudios epidemiológicos, algunos investigadores han sugerido una asociación entre adenocarcinoma y el uso prolongado de anticonceptivos (Dallenbach, 1984). Datos recientes de estudios multicéntricos de caso control realizados por la IARC sugieren que tanto el uso de anticonceptivos orales como la alta paridad tienen una estrecha relación con el aumento del riesgo de cáncer cervical (Muñoz *et al.*, 2002; Moreno *et al.*, 2002)

Además del VPH, existen otros factores de riesgo, entre los que se incluyen ciertos patrones de actividad sexual y el tabaquismo (Brinton, 1992; Biswas *et al.*, 1997; Kjellberg *et al.*, 2000).

Los estudios moleculares han demostrado una fuerte relación entre el VPH, la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y el carcinoma invasivo de cérvix. El ADN de VPH ha sido identificado en más del 60% de los cánceres cervicales; transcripciones del ADN de VPH y proteínas también han sido identificados en carcinomas invasivos de cérvix (Smotkin y Wettstein, 1986). En los CIN de alto grado y carcinomas invasivos, el ADN de VPH está típicamente integrado en el genoma humano más que dentro de la cápside intacta viral (Winkler y Richart, 1987). Muchos de los más de 70 subtipos identificados de VPH han sido aislados, secuenciados y clonados (Zur Hausen, 1977).

Junto a la infección por VPH, los dos factores con mayor fuerza y consistencia, unidos al cáncer de cérvix, son la edad temprana del primer contacto sexual y un número elevado de parejas a lo largo de la vida (La Vecchia, *et al.*, 1986; Brinton, *et al.*, 1987), ambos con un papel causal en infecciones transmitidas sexualmente tales como el VPH. Otros factores de riesgo también reflejan probablemente una infección transmitida sexualmente, incluida una pareja masculina con muchas parejas sexuales (Brinton, *et al.*, 1989) y una historia de otras enfermedades transmitidas sexualmente (La Vecchia *et al.*, 1986). La paridad puede incrementar el riesgo a través de mecanismos que incluyen supresión inmune o proliferación celular mientras que el bajo estatus socioeconómico puede reflejar una constelación de factores relevantes incluyendo, dieta pobre, coinfección sexual y posiblemente, el tabaco.

Hay evidencia de que el tabaco aumenta el riesgo de cáncer cervical (Brinton, *et al.*, 1986). Las fumadoras se cree que tienen de 2 a 3 veces más de riesgo que las no fumadoras, dependiendo del número de cigarrillos fumados y de la duración. Sin embargo, la posibilidad de confusión por la actividad sexual no se puede excluir en muchos estudios ya que, en ciertas poblaciones, las mujeres sexualmente activas son también las que más fuman. Se ha postulado una posible interacción entre VPH y el tabaco en la génesis del cáncer cervical (Herrero *et al.*, 1989), quizás debido a la respuesta inmune comprometida inducida por el tabaco (Barton *et al.*, 1989).

De acuerdo con la literatura epidemiológica, los factores de riesgo más sobresalientes a tener en cuenta son los siguientes:

4.6.1. Edad. Un grupo de investigadores manifestó que cuando se tomaba en cuenta el número de compañeros sexuales, la edad de la primera relación sexual no estaba asociada con riesgo de CC (Brinton *et al.*, 1989). El intervalo entre la edad de la primera relación sexual y la edad de la menarquía estaba más directamente asociada con riesgo de CC que la edad de la primera relación sexual por sí sola; la asociación entre este intervalo de tiempo con riesgo de CC puede deberse al hecho de que las mujeres con intervalos más largos de tiempo tienen por lo general menos compañeros sexuales.

Entre las pacientes con CC, la edad de la menarquía era frecuentemente cercana a la edad de la primera experiencia sexual. Otra investigación señala que la edad está relacionada con la etapa y sobrevivencia en CC, teniendo las mujeres jóvenes más probabilidades de CC in situ que invasivo; la sobrevivencia estaba inversamente asociada con la edad en el diagnóstico. (Brinton *et al.*, 1989).

4.6.2. Paridad. La investigación latinoamericana sobre esta variable, realizada principalmente en Panamá, no confirmó que el embarazo fuera una variable independiente de riesgo de CC. Las mujeres panameñas menores de 18 años de edad tenían un mayor riesgo de CC que las mujeres que quedaron embarazadas a una edad posterior, pero este aumento de riesgo desapareció cuando se ajustó la edad de la primera relación sexual, una variable que sustituye el grado de actividad sexual en mujeres jóvenes. La relación entre el número de embarazos y riesgo de CC no fue demostrada. Las mujeres panameñas con dos o más abortos, espontáneos o inducidos, tenían cinco veces más riesgo de CC (siendo el diagnóstico más frecuente cáncer in situ) que las mujeres con menos de dos abortos (Reeves, *et al.*, 1985).

En las últimas décadas la multiparidad ha sido reportada como asociada al CC (Boyd y Doll, 1964; Brinton *et al.*, 1989; Parazzini *et al.*, 1989) sin embargo, los resultados de dichos estudios son limitados porque no contaban con los medios para la detección del VPH, por lo que no era posible determinar si la multiparidad era un factor de riesgo independiente del VPH. En los estudios más recientes, tomando en cuenta el papel central del VPH en la etiología del CC (Muñoz *et al.*, 1992; Bosch *et al.*, 1992; Parazzini *et al.*, 1998) se ha encontrado una importante asociación entre multiparidad y CC entre las mujeres VPH positivas, considerando a la multiparidad como un cofactor que modula la acción del VPH.

Las hipótesis a través de las cuales se ha tratado de explicar la relación entre multiparidad y CC están relacionadas principalmente con el trauma obstétrico, cambios hormonales e inmunosupresión durante el embarazo. Las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en el labio anterior de la cérvix, zona donde el traumatismo obstétrico es más intenso. La reducción del riesgo asociada al antecedente de cesárea sugiere que el trauma que se produce durante el parto vaginal ejerce un efecto sobre el riesgo de CC. Además, en modelos animales se ha observado que las heridas pueden estimular la carcinogénesis y favorecer el acceso de agentes infecciosos como el VPH a las capas basales de los epitelios (Yuspa y Poirier, 1988). Los cambios hormonales que se dan durante el embarazo pudieran ser responsables de la alteración en la zona de transformación, produciendo una ectopia cervical y manteniendo la zona de transformación sobre la exocérvix por muchos años en las mujeres con gran número de embarazos, facilitando con esto la directa exposición al VPH (Autier *et al.*, 1996). Así mismo, el embarazo provoca un estado de inmunosupresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a los agentes infecciosos (Schneider, Hotz y Gissmann, 1987).

4.6.3. Comportamiento sexual. Se cree que el comportamiento sexual es una forma de exposición etiológica directa a un carcinógeno en el semen o a

sustancias que pueden cambiar el ambiente de la cérvix, induciendo así transformaciones neoplásicas (Peters *et al.*, 1986). La asociación de mayor riesgo de CC, con frecuencia de relación sexual, número de compañeros, y enfermedades transmitidas sexualmente ha sido resaltada en toda la literatura y representa probablemente algunos factores más directos, aún no determinados. El hallazgo de mayor riesgo de CC asociado con el número de compañeros fijos a diferencia de compañeros eventuales, sugiere que hay un tiempo de transmisión o exposición. Las referencias al comportamiento sexual de los compañeros masculinos están incluidas en estudios sobre el comportamiento sexual femenino (Zunzunegui *et al.*, 1986).

En estudios realizados, cuando los maridos de pacientes de CC se vuelven a casar aumenta el riesgo de CC para su segunda esposa (Brinton *et al.*, 1989). Los compañeros masculinos de mujeres con CC visitaban con mayor frecuencia prostitutas. Con respecto al factor masculino en el CC, las primeras compañeras de los hombres pueden ser más importantes en cuanto a mayor riesgo de CC que sus compañeras actuales. Estudios en Panamá, Costa Rica, Colombia y México que evaluaron el riesgo de las mujeres con infecciones transmitidas por hombres, lesiones y otras enfermedades genitales, mostraron que el tener un compañero con cáncer del pene era un factor de riesgo de CC. Otras variables masculinas examinadas, pero que no fueron relevantes de riesgo de CC, son la circuncisión, abuso de alcohol y el fumar.

El papel de las ETS en la etiología del CC no está claro todavía. Es evidente que las mujeres con múltiples compañeros sexuales tienen un aumento de riesgo a la exposición de las ETS. La coexistencia de otras ETS puede ser facilitada por la erosión epitelial causada por la infección del VPH. La infección por *Clamidia Trachomatis* ha sido postulada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de CC (Koutsky *et al.*, 1992; de Sanjose *et al.*, 1994; Schiffman y Brinton, 1995).

4.6.4. Salud y prácticas sanitarias. Los aspectos más sobresalientes que hacen referencia a este aspecto, se han clasificado como:

4.6.4.1. Higiene personal. Los hábitos de higiene personal estaban asociados con riesgo de CC, en Los Ángeles, Panamá, Costa Rica y México y Colombia. Las duchas y baños, sin importar el tipo, están relacionados con riesgo de CC; una explicación para esto es que ducharse o bañarse frecuentemente representa frecuencia de relaciones sexuales (Herrero *et al.*, 1990). Otra es que las duchas frecuentes irritan la mucosa o cambian el ambiente de la superficie epitelial, dejándolo menos resistente a patógenos y carcinógenos (Molina y Aguirre-Molina, 1994).

4.6.4.2. Citologías. Uno de los factores señalados de forma consistente en la etiología del CC es el mayor riesgo hallado en mujeres que no se someten a un citologías (pap smear) (Acs et al., 1989). La frecuencia de los exámenes citológicos se confunde por los ingresos, edad, vida urbana, acceso a atención médica, educación y otras variables culturales (Haelan, Bernstein y Kessler, 1991). Las mujeres solteras se hacen menos exámenes citológicos que las casadas. Entre las mujeres latinoamericanas, factores culturales inhiben estos exámenes, a pesar de su importancia protectora.

4.6.4.3. Enfermedades transmitidas sexualmente. Se ha puesto considerable atención en las enfermedades transmitidas sexualmente (ETS) como factores etiológicos del CC y los hallazgos sugieren que el riesgo de CC en una mujer aumenta a medida que se incrementan sus contactos sexuales con compañeros con ETS. Sin embargo, sólo se han hallado asociaciones débiles e insignificantes en algunos casos, con riesgo de CC con gonorrea, sífilis y ladillas (Brinton *et al.*, 1989).

La asociación más importante entre ETS y CC es la hecha por Reeves en un estudio en Panamá, Costa Rica, Colombia y México, en el cual el CC se relacionó con el virus del papiloma humano (VPH) (Reeves *et al.*, 1989). La infección del VPH se considera necesaria para iniciar los cambios celulares cervicales que llevan al CC, pero no se ha hallado que sea suficiente para el desarrollo de CC (Schaffer y Philput, 1992).

4.6.4.4. Anticoncepción. El papel que juegan las hormonas exógenas ha sido sugerido en diferentes estudios y se ha concluido que el uso prolongado de anticonceptivos orales (AO) sería un factor de riesgo para el CC (Vessey *et al.*, 1983; Brinton *et al.*, 1986). Los estudios realizados en España, Colombia y Brasil, han encontrado sólo diferencias significativas entre las mujeres casos y las controles infectadas por el VPH para el uso de los anticonceptivos orales. El descubrimiento de este efecto en las mujeres positivas para el VPH y no en las negativas parece indicar que el efecto más probable de los AO es promover la transición de la infección crónica por el VPH a la neoplasia cervical (Eluf-Neto *et al.*, 1994; Bosch *et al.*, 1992; Muñoz *et al.*, 1993).

Aunque el CC no se considera como un tumor hormonodependiente, se ha demostrado la presencia de altos niveles de receptores hormonales para estrógenos y progesterona, en el tejido normal y en el neoplásico (Monsonogo *et al.*, 1991; Hunter, Longcope y Keough, 1987; Twiggs *et al.*, 1987). Lo que sugiere

que estas hormonas podrían actuar directamente sobre células epiteliales infectadas por el VPH. Sin embargo, se ha demostrado una activación de la transcripción en la región de control del VPH en respuesta a estrógenos exógenos. Los AO parecen aumentar la actividad transformadora de los oncogenes e interferir en la resolución eficiente de las lesiones causadas por el virus en la cervix de las mujeres jóvenes (Kjellberg *et al.*, 2000; Haverkos, Roher y Pickworth, 2000).

4.6.5. Consumo de Cigarrillo. En investigaciones sobre poblaciones latinoamericanas, el fumar se ha señalado como un factor mayor independiente de riesgo de CC, lo cual explica un 29% del riesgo en un estudio que observó la duración entre el fumar y el número de cigarrillos (Peters *et al.*, 1986). Sin embargo, en otros estudios la importancia estadística de la variable de fumar se perdió cuando se realizaron ajustes de multivariantes por otros factores. Por ejemplo, un estudio de los hábitos de fumar en mujeres en Panamá, Costa Rica, México y Colombia halló que fumar continuaba siendo una variable importante en mujeres infectadas con VPH, pero no en las del grupo controlado. Otros estudios no han podido demostrar que el fumar sea un riesgo de CC en sí o en combinación con uso de AO, consumo de alcohol, infección de VPH o múltiples compañeros sexuales. A pesar de que fumar pueda constituir un factor de riesgo de CC, por acumulación de sustancias carcinogénicas en los fluidos vaginales que bañan el cuello del útero, no se ha demostrado aún que en mujeres latinoamericanas sea de la misma magnitud que en la población no latina, debido a que la población latina tiende a fumar menos que la población anglosajona femenina (Savitz, 1986).

La evidencia de que fumar aumenta el riesgo de CC se ha ido acumulando a lo largo de los últimos 25 años. No está claro el papel que puede jugar el cigarrillo en la etiología del CC, sin embargo, el fumar cigarrillo podría estar relacionado con el riesgo de infección por VPH como consecuencia de la correlación existente entre fumar y ciertos comportamientos de la conducta sexual (Schiffman *et al.*, 1987; Winkelstein *et al.*, 1990).

Muchos estudios han sido contradictorios debido seguramente a que no todos los estudios habían controlado el efecto de infección por VPH. Por ejemplo en el estudio llevado a cabo en España, Colombia y Brasil, no se ha encontrado un efecto independiente para el hábito de fumar (Muñoz *et al.*, 1992; Eluf-Neto *et al.*, 1994) y otros estudios reportan un riesgo superior para las mujeres que fumaban de forma habitual y eran positivas al VPH (Kjaer *et al.*, 1996; Ngelangel *et al.*, 1998; Chichareon *et al.*, 1998; Yitalo *et al.*, 1999; Castellsague, Bosch y Muñoz, 2002; Plummer *et al.*, 2003). Por otro lado está demostrado que los cigarrillos contienen cancerígenos organodependientes y sus metabolitos han sido

detectados en la mucosa cervical (Schiffman *et al.*, 1987). Hasta el momento la hipótesis del efecto cancerígeno del cigarrillo sobre el cuello uterino no puede ser excluida, sobre todo tomando en cuenta que en la actualidad, cada vez más se incrementa el número de mujeres jóvenes que fuman de manera habitual (Plummer *et al.*, 2003).

4.6.6. Papiloma virus humano (VPH). La sugerencia de una posible participación de un agente infeccioso en la etiología del carcinoma cervical ha llevado a realizar numerosos estudios de distintos patógenos genitales. El VPH es un virus de ADN que causa la proliferación de las superficies epiteliales y puede ser el responsable de cambios que permiten el crecimiento maligno. Su ciclo de vida está íntimamente vinculado al crecimiento y diferenciación de la célula epitelial.

A mediados de los años 70, Zur Hausen sugirió una asociación entre los VPH y los cánceres genitales (Zur Hausen, 1977). La relación entre la infección por VPH y el carcinoma cervical quedó demostrada al comprobarse los cambios morfológicos en los frotis vaginales y en las secreciones del tejido del cuello uterino, antes interpretados como displasia cervical, se debían a una infección por VPH.

La relación entre VPH y la displasia cervical, también conocida como neoplasia intraepitelial cervical (CIN), desencadenó la búsqueda de secuencias de VPH en los cánceres cervicales. La relación entre CIN y carcinoma in situ e invasivo de células escamosas del cuello uterino ya se conoce en detalle.

La infección por VPH específicos no es, en sí misma suficiente para el desarrollo del CC. Sólo una pequeña fracción de las personas infectadas por un VPH específico desarrollan cáncer y el tiempo transcurrido entre la infección y el cáncer invasivo puede llegar a ser de varias décadas. Por tanto, la información genética que contiene el virus no es suficiente para la progresión maligna. Otros factores tienen que participar en la progresión carcinogénica de las lesiones del tracto genital asociadas a virus. Es evidente que la célula infectada tiene que estar sometida a sufrir otras mutaciones genéticas para que sufra conversión maligna. La participación demostrada de otros factores en la progresión de los carcinomas cervicales sugiere que las infecciones por VPH podrían actuar sinérgicamente con esos otros factores.

Los datos epidemiológicos disponibles indican que la asociación entre ciertos tipos de VPH y CC cumple completamente con los criterios aceptados de causalidad propuestos por Sir Bradford Hill (Bosch, 2002):

- Es muy fuerte, con OR superiores a 15 y todos los estudios de casos y controles metodológicamente sólidos utilizaron métodos confiables para la detección del ADN del VPH. La fuerza de la asociación descarta la posibilidad de que se pueda explicar por sesgo, azar o confusión.

- Es consistente, asociaciones igualmente fuertes se han encontrado tanto en países de alto como de bajo riesgo para CC.
- Hay una relación dosis-respuesta entre la carga viral y el riesgo de desarrollar neoplasia cervical.
- Los resultados de unos pocos estudios de cohorte indican que la infección con ciertos tipos de VPH precede el desarrollo de lesiones CIN II-III.
- La asociación es específica para ciertos tipos de VPH denominados tipos de VPH de alto riesgo. Además de los 30 tipos de VPH que infectan la cérvix uterina, el VPH 16 aporta la proporción mayor de CC, seguido del VPH 18.

La evidencia epidemiológica está apoyada por un gran número de investigaciones de laboratorio que indican un potencial carcinogénico de los tipos de VPH implicados en la neoplasia cervical.

A pesar de conocerse que el VPH es agente transmitido sexualmente, responsable de la transformación neoplásica en cuello uterino, los primeros estudios que exploraban la asociación entre este y el CC consistieron en series clínicas, en la que se determinaba la presencia de alguno de los marcadores virales en muestras celulares o de tejido neoplásico.

La prevalencia de infección por VPH se presenta entre los 20-25 años de edad, después decrece, presumiblemente porque después de este rango de edad se adquiere inmunidad celular, aunque otros factores como cambios en la conducta sexual pueden ser importantes (Schiffman *et al.*, 1994, Grce *et al.*, 1997). La prevalencia de la infección por VPH después de la tercera década de la vida varía de 5 a 15% (Bosch *et al.*, 1997) pudiendo presentar un nuevo pico de prevalencia después de los 65 años de edad (Herrero *et al.*, 2000)

4.7. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICAL EN COLOMBIA

En nuestro país el cáncer de cuello uterino es la primera causa de muerte por esta patología en mujeres en edad reproductiva (Medina, 1990). En el período comprendido entre los años 1983 y 1991, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia fue de 6,5 por 100,000 habitantes (Shanta *et al.*, 2000), entre 1986 y 1996 fallecieron 20.000 mujeres por cáncer de cuello uterino, el 50% de estos casos murieron por diagnóstico tardío y falta de acceso a los tratamientos

especializados. Es la segunda tasa de mortalidad (9,9 por 100.000 mujeres en 1994) más alta de todo Sudamérica por esta patología (Sherris *et al*, 2001). De acuerdo con los últimos datos de mortalidad en el país, en 1995 el CC ocasionó el 15% de las muertes por cáncer en mujeres, lo cual significó un descenso con respecto a 1985 de un 1%; sin embargo, pasó a ocupar el primer lugar como causa de mortalidad por tumores malignos. El CC ocupa el décimo lugar en la mortalidad general en el área rural y la octava en el área urbana. La tendencia de la mortalidad ha conservado un patrón estable en los últimos 30 años; durante el quinquenio 1987-1991 la incidencia del carcinoma invasivo de cuello uterino fue de 25,2 por 100.000 mujeres, mientras que para el carcinoma *in situ* fue de 21,6 por 100.000. La incidencia de cáncer invasivo en las grandes ciudades ha disminuido y el cáncer preinvasivo ha aumentado proporcionalmente, en donde las tasas muestran la gran magnitud del problema que representa esta patología. Este fenómeno puede ser explicado en parte por el establecimiento de un programa de detección masivo de alcance nacional. Las siguientes figuras nos muestran el panorama de distribución estadístico de las tasas de mortalidad registradas para CC, en Colombia, discriminadas por municipio, por departamento y la tasa de mortalidad anual registrada por esta patología.

En el Departamento del Cauca, en el periodo comprendido entre 1990 – 1996, la mortalidad registrada por CC, fue de 293, de un total de 488.125 habitantes (Medina M., 1990).

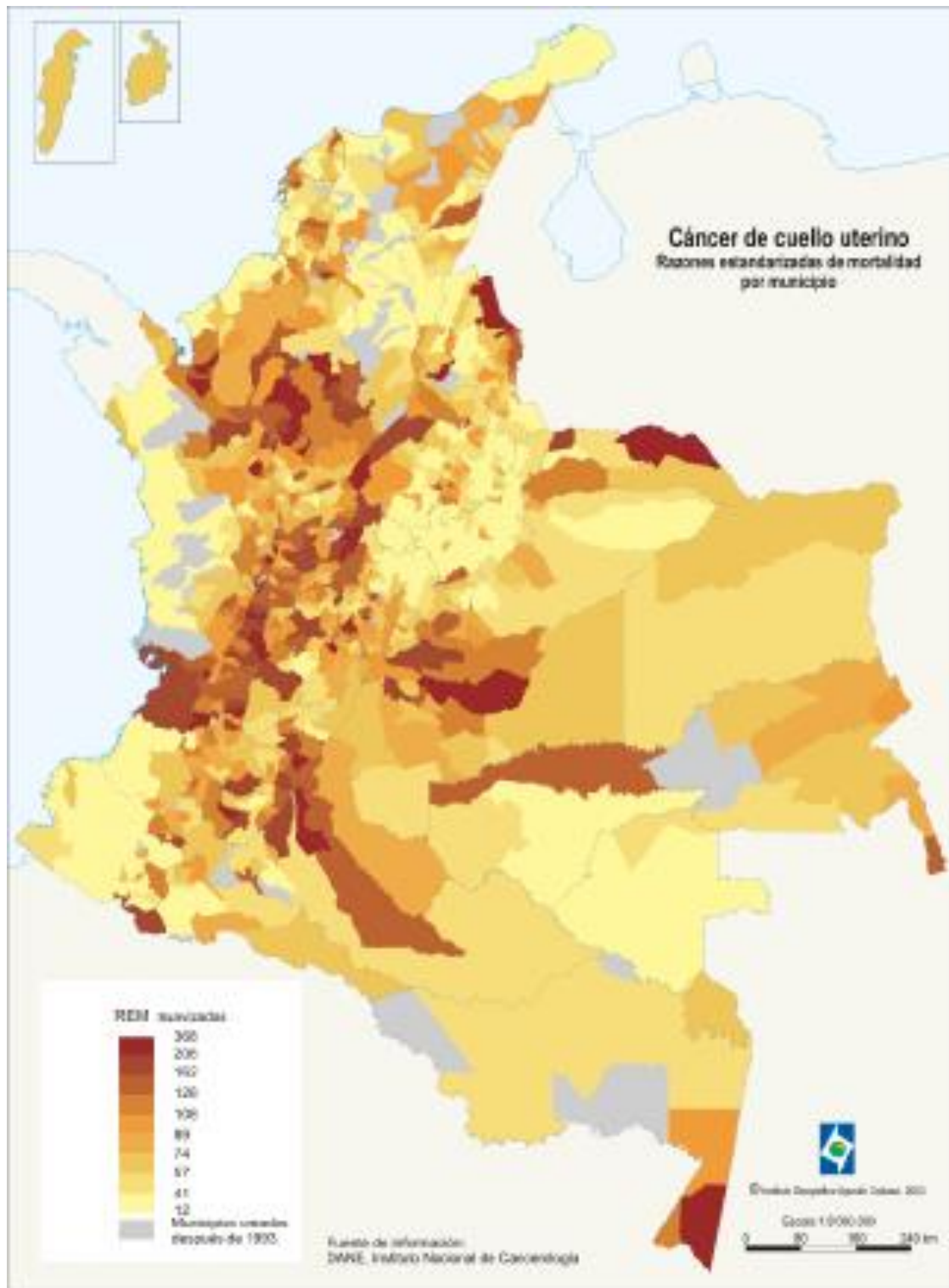


Fig.3. Mortalidad por CC en Colombia, tasas registradas por municipio. Fuente: (Medina, 1990)

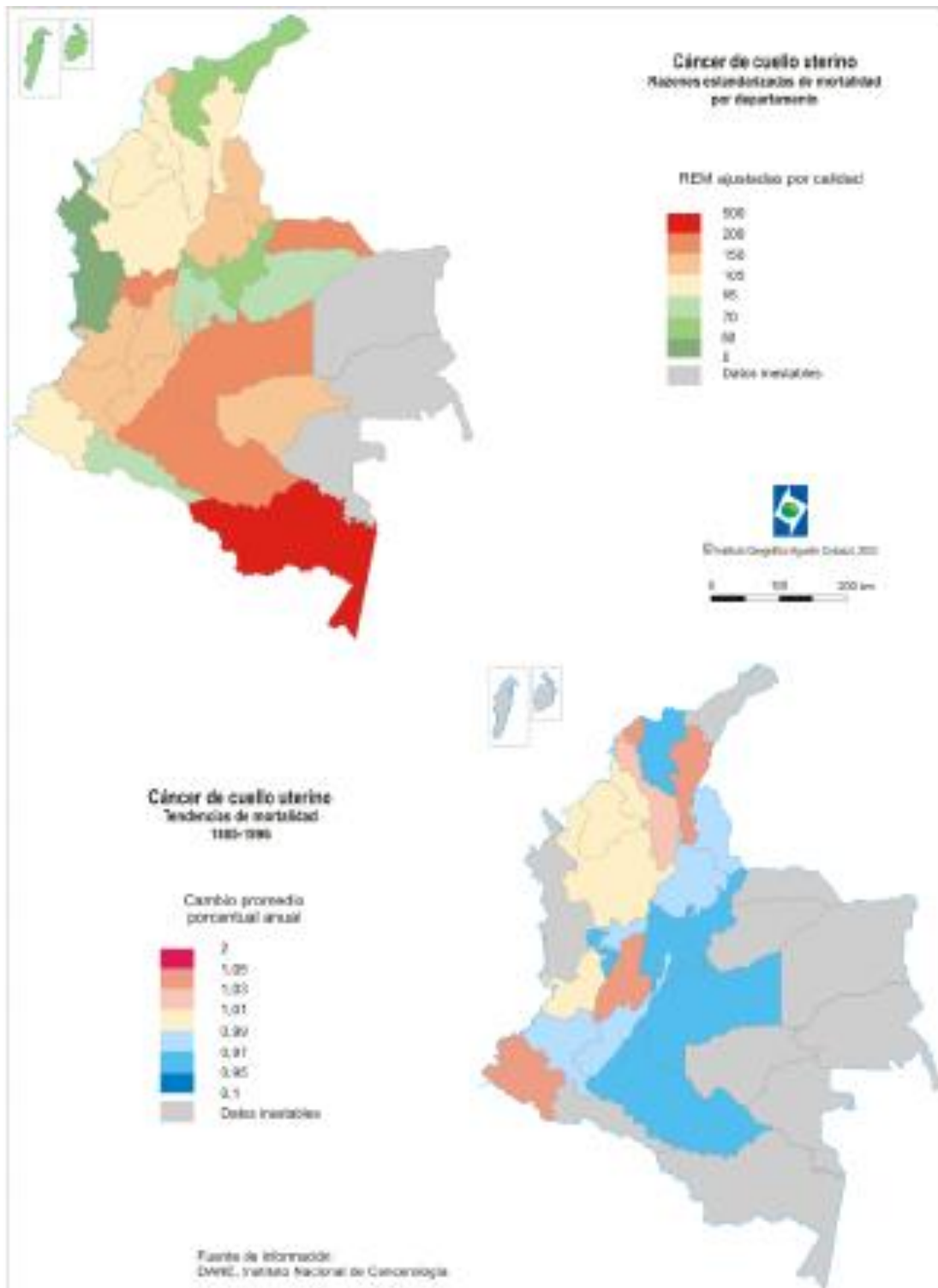


Fig. 4. Mortalidad por CC en Colombia, tasas registradas por departamentos y distribución de tendencias de mortalidad. Fuente: (Medina, 1990)

4.8. GENÉTICA DEL CÁNCER CERVICAL

Los genomas de VPH presentan una estructura básica muy similar entre ellos con homología de secuencia que va desde 45% a 85%. El genoma es de ADN, de doble cadena circular, de aproximadamente 8 000 pares de bases en el que sólo una de las cadenas sirve de molde para la transcripción. Se han identificado ocho marcos de lectura abierta unidireccional (ORF), organizados en regiones de expresión temprana (E) y tardía (L) (Howley 1990), (figura 5). En la región temprana se encuentran los genes que codifican para proteínas relacionadas con la replicación (E1), transcripción (E2) y transformación celular (E6 y E7); los genes tardíos codifican para proteínas de la cápside (L1 y L2). La transcripción de los oncogenes virales E6 y E7, parece jugar un papel muy importante en la inducción y el mantenimiento del estado transformado (Farthing y Voudsen, 1994).

Los elementos regulatorios de la expresión de los genes se encuentran localizados en el LCR o región control. Generalmente el ADN viral se encuentra integrado al ADN celular en CC y en líneas celulares derivadas de éste; mientras que en lesiones premalignas el ADN viral se encuentra en estado episomal. Estudios recientes están mostrando que aun en lesiones de CC es posible encontrar formas libres de VPH. Es necesario mencionar que en aquellos casos en los que el ADN viral se encuentra integrado, el patrón de integración es clonal, (Berumen *et al.*, 1995) o sea, cada célula que es infectada da origen a clonas celulares que contienen igual concentración de ADN viral así como un patrón similar de integración viral, lo que indica que la infección del VPH es uno de los primeros pasos en el desarrollo del tumor. Al parecer la integración ocurre al azar en los cromosomas de la célula huésped; esto se ha demostrado en diferentes estudios, en donde el genoma viral puede encontrarse integrado en distintos cromosomas; por ejemplo, en células Caski se encuentran más de cinco sitios de integración (Minceva, Gissmann y Zur Hausen, 1987).

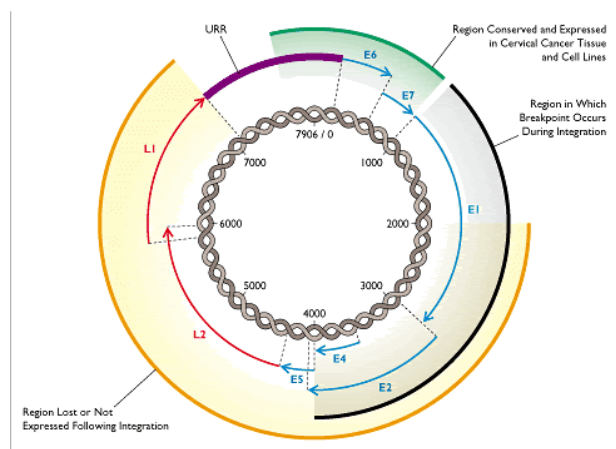


FIGURA 5. Mapa genómico de papilomavirus humano. Los genomas de VPH contienen 7857 pares de bases. Las flechas gruesas muestran los marcos de lectura abierta de los genes tempranos (E1, 2, 4, 5, 6 y 7) y tardíos (L1 y L2). LCR, región larga de control; pA, sitios de poliadenilación. Se muestran también algunos sitios de restricción: B, BamHI; R, EcoRI, K, KpnI; V, EcoRV. Fuente: (Taja-Chayeb, Salas-García, Salcedo-Vagas, 1996).

Genes VPH E6/E7. Mediante la unión con la proteína del retinoblastoma (Rb), E7, una oncoproteína viral potente que coopera con gen ras activado transformando proteínas libres esenciales en el ciclo celular impone a través de Rb una regulación negativa de la transcripción. Mientras que para los subtipos de alto riesgo de VPH 16/18, el complejo E7/Rb presenta una unión 5 a 10 veces más eficaz que para VPH 6/11 y las mutaciones que afectan a la unión de E7 con Rb no interfieren con la capacidad de conferir inmortalidad; así mismo, mutaciones que interfieren con las propiedades de transformación de E7, no parecen afectar a la unión con Rb; por lo tanto la situación es complicada. Por otro lado, E6 promueve una unión de ubiquitinidad a p53, la cual termina con las células por degradación; además, en el daño del ADN, la respuesta normal celular de inducción de la forma salvaje de p53 no se ve en células infectadas por VPH.

Aunque E6 se una a la proteína de p53 en los subtipos 16/18 de VPH (no en VPH 6/11), no se ha visto tal correlación in vivo entre la baja expresión de p53 y la sobreexpresión de E6. Además, no hay correlación in vitro entre la estimulación del crecimiento y la expresión del gen E6. En la immortalización de células normales, E7 parece ser responsable de la inestabilidad cromosómica y la aneuploidía, mientras que E6 podría tener un efecto promotor de la inhibición de la reparación del ADN interfiriendo con la función de la forma salvaje de p53. Cuando se inoculan en ratones desnudos, estos clones que no son tumorigénicos activan bajos niveles de transcripción de E6/E7, mientras que los que son tumorigénicos continúan expresando altos niveles de E6/E7.

Estudios más recientes se han centrado sobre todo en el VPH-16 y VPH-18, ambos relacionados con el CC; existen similitudes entre la organización genómica de los VPH y el BPV-1, aunque parece existir diferencias importantes entre los mecanismos por los cuales transforman a las células. Los principales genes transformadores de los VPH asociados al cáncer se han mapeado en E1 y E7. E7 puede cooperar con un gen ras activado para transformar células. La expresión simultánea de E6 y E7 produce la immortalización eficiente de las células primarias humanas, sobre todo de los queratinocitos humanos primarios, que son los huéspedes normales de los VPH (Howley *et al.*, 1991).

Existe evidencia de que las proteínas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo causan transformación celular, lo que sugiere un papel causal para el VPH en el CC. El potencial de immortalización de E6 se observó en estudios de queratinocitos humanos y con fibroblastos; demostraron que E6 se requería en combinación con E7 para una immortalización eficiente de las células (Mansur y Androphy, 1993).

Recientemente se ha observado que las oncoproteínas codificadas por virus tumorales que contienen ADN como genoma (VPH, SV40), pueden interrelacionarse específicamente con proteínas celulares, críticas para los procesos de crecimiento y diferenciación y que el potencial oncogénico de dichos virus se debe, en parte, a tales interacciones específicas (Farthing y Voudsen, 1994).

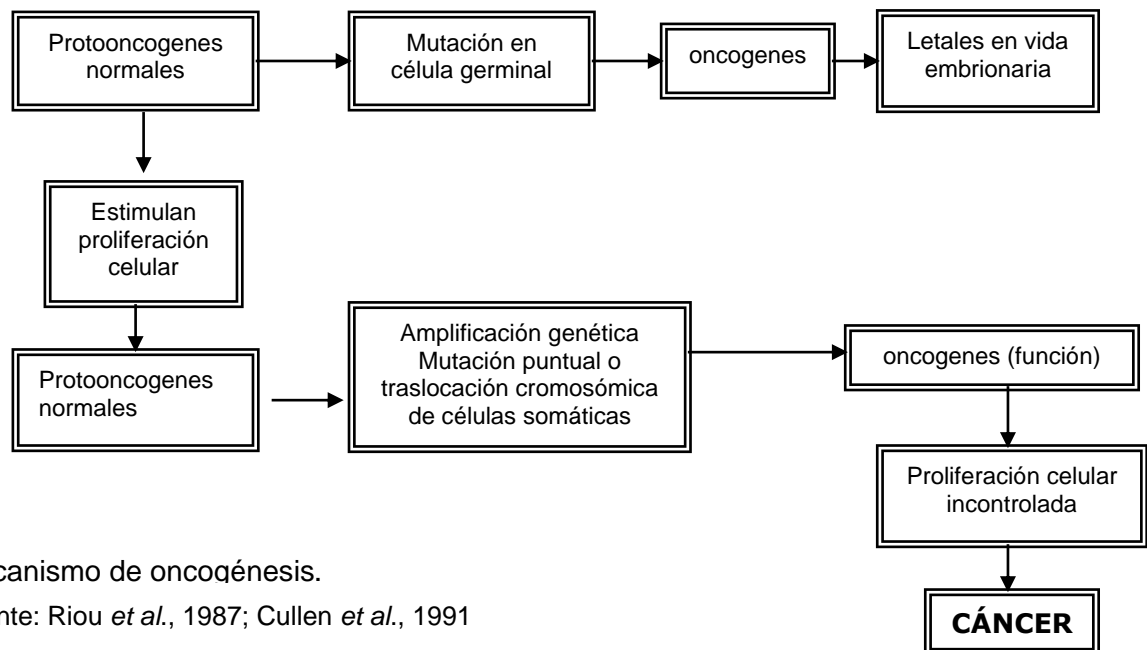
A medida que avanza la investigación en el campo de la genética, ha venido incrementándose el estudio de los orígenes del cáncer. El crecimiento ordenado y funcional de todas y cada una de las células en el organismo, tiene un comando genético, y de la misma manera, cuando este comportamiento celular se altera, también es la manifestación de un desarreglo genético. En los últimos años, el hallazgo de alteraciones genómicas características de ciertas neoplasias, hace pensar que muy pronto se contará con una nueva arma para combatir estas enfermedades.

Todas las células del ser humano actúan en sincronía y de forma coordinada en beneficio del funcionamiento óptimo del organismo. Una notable excepción a este equilibrio funcional lo constituyen las células cancerosas. La aparición de células tumorales se produce como consecuencia de la acumulación de múltiples alteraciones genéticas en la misma estirpe celular. Su característica fundamental es la adquisición de la capacidad de propagarse indefinidamente en su ubicación normal o de crecer en localizaciones extrañas a su emplazamiento natural, fenómenos derivados de la pérdida del control de su proliferación, diferenciación o de la respuesta a las señales que ordenan su eliminación controlada por apoptosis (Lacal, 1994).

4.8.1. Genes relacionados con la aparición de cáncer. Los avances recientes en biología molecular permiten agrupar a los genes del cáncer en varias categorías de acuerdo a sus funciones conocidas. Los tipos fundamentales de genes relacionados con la aparición del proceso tumoral se conocen como oncogenes, genes supresores, genes de la apoptosis (familia BCl₂) y genes reparadores.

4.8.1.1. Oncogenes. Los oncogenes fueron las primeras estructuras identificadas y relacionadas con la aparición de tumores; su función normal es la regulación de las rutas de señalización de la proliferación celular, denominándose protooncogenes. Tras su alteración se activan de forma constitutiva, manteniendo la señal mitogénica permanentemente activa. Las funciones de cada grupo se pueden resumir siguiendo el esquema de funcionamiento de los genes normales de los que derivan, involucrados en la regulación de la transmisión de señales. El diseño de nuevos antitumorales se basa precisamente en el bloqueo selectivo de su función, mediante moléculas, que interrumpa esta cascada de señales en cada uno de sus puntos conocidos.

Los mecanismos por los cuales un protooncogen se activa, incluyen mutaciones puntuales (cambio en una base de nucleótidos del ADN que se refleja en sustitución de un aminoácido), amplificación genética y translocación cromosómica. Los anteriores cambios en la arquitectura genómica causan ganancia en la función de los protooncogenes, convirtiéndolos en verdaderos inductores de la proliferación celular incontrolada (oncogenes). Para que la actividad de un oncogen se exprese, basta con la mutación de uno solo de los alelos, es decir son de comportamiento dominante. Estas mutaciones ocurren en las células somáticas a lo largo de la vida, pero su ocurrencia en la vida embrionaria es poco probable, ya que no se han encontrado en los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.

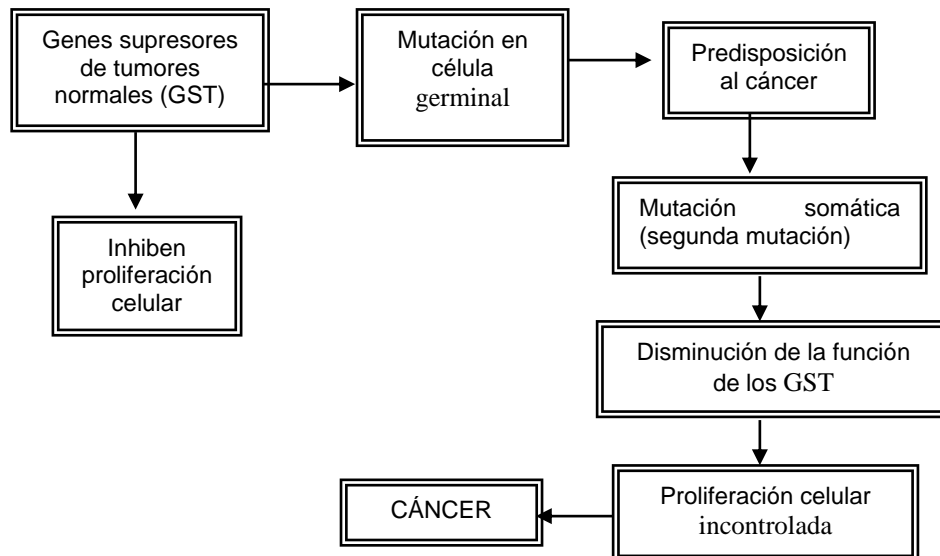


Mecanismo de oncogénesis.

Fuente: Riou *et al.*, 1987; Cullen *et al.*, 1991

4.8.1.2. Genes supresores. Los genes supresores llamados antioncogenes, también tienen actividad reguladora de la proliferación celular, pero son reguladores negativos. Se expresan en tejidos en diferenciación como los embrionarios o los epitelios, que están en permanente renovación. La alteración de su función está claramente relacionada con algunos tumores de la infancia.

Son genes cuya función primordial es frenar la proliferación. Su función se realiza dentro del contexto de la regulación del ciclo celular, siendo la pérdida de su función durante el proceso de carcinogénesis, la que contribuye a la aparición de tumores al perderse el control sobre el freno de la proliferación.



Genes supresores de tumor.

Fuente: Riou *et al.*, 1987; Cullen *et al.*, 1991

Los dos primeros supresores de tumor que se conocieron Rb y p53, resultaron tener un papel fundamental, el primero en la regulación del ciclo celular y el segundo, como agente de seguridad contra los errores en la replicación del ADN.

La fase S o de síntesis corresponde a la replicación del ADN y la fase M, a la mitosis. Entre estas dos fases hay dos fases G (de crecimiento). La fase G1 precede a S y la G2 a M. Los límites entre G1 y S, y entre G2 y M, son "controles de ruta" que no pueden ser atravesados, si la fase previa no se ha completado adecuadamente. Durante la fase G1, la célula se prepara para la replicación del ADN, que requiere una notable cantidad de elementos, desde las enzimas de la biosíntesis de los nucleótidos hasta las ADN polimerasas. El programa de la fase

M se inicia durante la G2, sintetizándose tubulina, necesaria para la formación del huso.

Es importante señalar que en el ciclo hay puntos de "toma de decisión" por parte de la célula. Por ejemplo una vez que pasa de G1 a S, el ciclo continúa hasta la división celular. También la célula puede decidir no dividirse y permanecer en G0, lo que se conoce como estado de quiescencia.

4.8.1.3. Rb1. El transcurso de la célula por el ciclo está regido por complejos proteicos que tienen en su centro subunidades reguladoras llamadas ciclinas y un miembro de la familia de las "quinasas dependientes de ciclinas" o CDK (que son subunidades catalíticas). Los miembros de la familia de las ciclinas tienen diferente concentración a lo largo del ciclo y cada fase tiene una combinación singular de los miembros de esta familia.

4.8.1.4. p53. La proteína p53 se encuentra en muy baja concentración en los núcleos de las células normales. Ante la presencia de radiación ultravioleta, radiación X, infección viral y químicos mutagénicos, se produce un aumento notable de su concentración. La reacción p53 se produce al romperse la doble cadena del ADN. Puede ser despertada por las enzimas de restricción.

Actúa como un interruptor del ciclo celular, por lo que se ubica corriente arriba en la red reguladora del ciclo. Cuando se produce la reacción p53, una de las proteínas que queda bajo su control es Rb1. Esto ocurriría porque p53 activa el gen p21. La proteína p21 es inhibidora universal de las quinasas dependientes de ciclina, por lo que puede inhibir la progresión del ciclo en cualquiera de los puntos críticos, se une al factor de replicación del ADN, inhibiendo directamente la síntesis de ADN desencadenando la apoptosis o muerte celular programada.

Su función es impedir que ADN dañado complete un ciclo de replicación (que sabemos resulta imprescindible para fijar una mutación en una línea celular). La detención del ciclo da tiempo para permitir la reparación del ADN. Si el daño es de gran magnitud, deriva la célula a la apoptosis.

5. METODOLOGÍA

5.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, realizado en pacientes que acudieron a consulta al Hospital Universitario San José entre el periodo 1990-2001.

5.2. POBLACIÓN

La población objeto de estudio se seleccionó mediante la revisión de historias clínicas radicadas en el Hospital Universitario San José entre el periodo 1990-2001.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres mayores y en edad reproductiva.
- Mujeres con examen citológico previo
- Mujeres con examen patológico y diagnóstico definitivo

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres menores de edad
- Mujeres sin examen citológico previo
- Mujeres con historia clínica incompleta

5.5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la recolección de la información empleada, se solicitó permiso al Departamento de Estadística del Hospital Universitario San José, para la revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de CC entre el periodo 1990-2001, las variables obtenidas se tabularon en el programa Excel y correspondían a: demografía, citología, patología, número de compañeros sexuales, paridad,

consumo de cigarrillo. Un total de 1142 historias fueron revisadas para este estudio y presentaron un 100% de concordancia con CC.

5.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Se identificaron las variables más relevantes de estudio y que se encuentran asociadas al CC. Las variables se clasificaron como variables tipo cualitativo y cuantitativo, así:

5.6.1. Número de historia clínica. Es el número personal de identificación de cada paciente y el cual es proporcionado por la Historia Clínica; por aspectos éticos se omite el nombre de la paciente que se registra en la base de datos, siendo este número el único comprobante de identificación para fines de este estudio.

5.6.2. Año de diagnóstico. El año y mes de consulta en el cual se diagnosticó a cada paciente.

5.6.3. Edad. Edad de la paciente en el momento del recibir el diagnóstico clínico de la patología en estudio.

5.6.4. Número de hijos. Número de hijos, así: gestados (G), abortos (A), cesárea (C), embarazo ectópico (E), que la paciente relacione al momento de la consulta.

5.6.5. Número de compañeros sexuales. Hace referencia al número de hombres con los cuales la paciente ha mantenido relaciones sexuales hasta el momento de la consulta.

5.6.6. Edad de la primera relación sexual. Edad en la que la paciente tuvo su primera relación sexual, en algunos casos esta variable coincide con el primer embarazo.

5.6.7. Procedencia. La procedencia se toma como el lugar de origen de cada paciente, esta se tomará como zonas Urbana (Popayán, cabeceras municipales) y Rural (veredas y zonas cercanas a cada municipio).

5.6.8. Estado civil. Estado civil así: casada (C), soltera (S), unión libre (UL), viuda (V).

5.6.9. Análisis de exámenes de Citología y Patología. Para poder establecer un claro diagnóstico de la patología en estudio, se revisaron también los resultados de estos exámenes los cuales fueron proporcionados por el Departamento de Patología del Hospital Universitario San José y con los cuales se pretende establecer una relación de grado de avance de la enfermedad al momento del diagnóstico clínico.

5.6.10. Hábito de fumar. Si la paciente ha estado en contacto con el cigarrillo o el tabaco antes de la consulta.

5.7. PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS

Los datos se registraron en una base de datos elaborada en Excel, posteriormente se ingresaron en el paquete estadístico SPSS versión 10 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Las variables se expresaron con la media \pm desviación estándar y las variables discretas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

6. RESULTADOS

Tabla 3. Demografía de la población de estudio

Variables	Numero (%)
Total	1142 (100)
Procedencia	
Urbana	902 (79)
Rural	146 (13)
Otros departamentos	94 (8)
Edad (años)	
Media \pm SD	49.6 \pm 13.5
Rango	18-95
\leq 20	10 (1)
21-30	64 (6)
31-40	236 (21)
41-50	309 (27)
51-60	287 (25)
61-70	162 (14)
\geq 71	74 (6)

SD = Desviación estándar.

El estudio demográfico de la población (Tabla 3), muestra que el registro de procedencia de las mujeres es mayor en el área urbana (79%) que en el área rural (13%) y departamentos vecinos (8%).

La edad media de las pacientes es de 49.6 \pm 13.5 años, encontrándose el mayor número 27% (309) entre los 41–50 años y el menor 10% (1) \leq 20 años. Se encontró un gran número de pacientes en edades no reproductivas > 40 años, destacándose 74 pacientes \geq 71 años.

Tabla 4. Características clínicas de la población de estudio

Características	Numero (%)
Gravidez	
Media \pm SD	2.6 \pm 1.6
Rango	1-15
Total	1142 (100)
0	05 (1)
1	190 (16)
2	473 (41)
3	280 (25)
> 3	194 (17)
Partos	
Media \pm SD	2.5 \pm 1.4
Rango	1-15
Total	1125 (100)
1	207 (18)
2	503 (45)
3	254 (23)
> 3	161 (14)
Cesáreas	
Media \pm SD	1.3 \pm 0.5
Rango	1-4
Total	86 (100)
1	66 (77)
2	18 (21)
3	1 (1)
4	1 (1)
Abortos	
Media \pm SD	1.3 \pm 0.7
Rango	1-4
Total	67 (100)
1	50 (75)
2	13 (19)
3	2 (3)
4	2 (3)

DE= Desviación estándar

Teniendo en cuenta la gravidez, se encontró que la mayoría de las pacientes que presentaron patologías asociadas al CC tenían 2 hijos, correspondiente al 41% (473) y el menor porcentaje 1% no tenían ningún hijo, el 17 % de las pacientes

tenían más de tres hijos. Así mismo, la mayoría de pacientes habían tenido 2 partos 53% (503). En cuanto a la cesárea se encontró la mayoría de pacientes con una sola intervención. En cuanto a los abortos se encontró en mayor porcentaje, 75% de pacientes con un solo aborto y en menor porcentaje 3% de pacientes con 4 abortos.

Tabla 5. Actividad sexual de la población de estudio

Variable	Numero (%)
No. compañeros Sexuales	
Media \pm DE	1.1 \pm 0,3
Rango	1-4
Total	1142 (100)
1	1089 (95)
2	41 (4)
3	10 (0.9)
4	2 (0.1)
Edad de Primera Relación	
Media \pm DE	18.1 \pm 3.3
Rango	13-32
Total	98 (100) ^a
≤ 15	23 (23)
16-19	47 (48)
≥ 20	28 (29)

SD = Desviación estándar.

^a Un total de 1044 historias no reportan datos para esta variable.

En el estudio se observó que la mayoría de las pacientes con patologías asociadas a CC solo tenían un compañero sexual 95%, y solo dos de ellas tenían 4 compañeros sexuales. En cuanto a la edad de la primera relación sexual, se encontró que la mayoría de las pacientes estudiadas estaban en el rango de 16–19 años (48%) y el menor rango \leq 15 años (23%).

Tabla 6. Reporte citológico patológico de la población de estudio

Variable	Numero (%)
Citología	
Total	1142 (100)
ASCUS	106 (9)
AGUS	199 (17)
VPH	610 (54)
Otras infecciones	227 (20)
Histopatología	
Total	1142 (100)
LGSIL	701 (61)
HGSIL	365 (32)
CC	76 (7)

DE = Desviación estándar; **ASCUS** = células. atípicas escamosas de significado indeterminado; **AGUS** =Atipia de células glandulares ; **VPH** = Virus del papiloma humano; **LGSIL** = Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; **HGSIL** = Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Estudiando las citologías se encontró que la mayoría de las pacientes, 54%, presentaron resultado positivo para VPH, el 17% presentaron AGUS y el menor porcentaje 9% presentaron ASCUS, el 20% de las pacientes presentaron otras infecciones. Se encontró en las histopatologías que el 61% de las pacientes presentaron LGSIL, el 32% HGSIL y solo el 7% presentó CC.

Tabla 7. Características sociodemográficas según el diagnóstico

Variables	HISTOPATOLOGÍA		
	LG-SIL (%)	HG-SIL (%)	CC (%)
Edad			
Media ± DE	49.1 ± 13.2	49.35 ± 13.29	55.5 ± 15.9
Rango	18 – 89	18 – 85	27 – 95
Procedencia			
Urbana	536 (51,1)	305 (29,1)	61 (5,8)
Rural	105 (10,0)	36 (3,4)	5 (0,5)
Gravidez			
1	118 (10,8)	62 (5,7)	10 (0,9)
2	304 (27,8)	105 (9,6)	19 (1,7)
3	167 (15,3)	88 (8,1)	25 (2,3)
>3	108 (9,9)	64 (5,9)	22 (2,0)
Paridad			
1	130 (11,6)	67 (6,0)	10 (0,9)
2	318 (28,3)	163 (14,5)	22 (2,0)
3	152 (13,5)	76 (6,8)	26 (2,3)
>3	87 (7,7)	56 (5,0)	18 (1,6)

DE = Desviación estándar; **LGSIL** = Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; **HGSIL** = Lesión intraepitelial escamosa de alto grado; **CC** = cáncer cervical

Al analizar la histopatología se encontraron mujeres con lesiones LGSIL en un rango de edad de 18–89 años, en las lesiones HGSIL el rango de edad fue de 18–85 años y para CC un rango de 27–95 años.

El análisis de los datos según el diagnóstico nos muestra que las mujeres que provienen del área urbana presentan lesiones LGSIL en un 51,1%, lesiones HGSIL en un 29,1% y CC en un 5,8%, siendo estos porcentajes mayores a los de las mujeres del área rural quienes presentan lesiones LGSIL en un 10,0%, lesiones HGSIL en un 3,4% y CC en un 0,5%.

La relación entre la gravidez y las lesiones nos muestra que las mujeres que presentaron 1 estado de gravidez reportaron el 10,8% de lesiones LGSIL, 5,7% lesiones LGSIL y el 0,9% CC, mujeres con 2 estados de gravidez reportaron el 27,8% de lesiones LGSIL 9,6% lesiones LGSIL y el 1,7% CC, mujeres con 3 estados de gravidez reportaron el 15,3% de lesiones LGSIL 8,1% lesiones LGSIL y el 2,3% CC mujeres con más de 3 estados de gravidez reportaron el 9,9% de lesiones LGSIL, 5,9% lesiones LGSIL y el 2,0% CC.

En cuanto a la relación entre paridad y las lesiones, podemos observar que las mujeres que presentaron 1 parto reportaron el 11,6% de lesiones LGSIL, 6,0% lesiones LGSIL y el 0,9% CC, mujeres con 2 partos reportaron el 28,3% de lesiones LGSIL 14,5% lesiones LGSIL y el 2,0% CC, mujeres con 3 estados de gravidez reportaron el 13,5% de lesiones LGSIL 6,8% lesiones LGSIL y el 2,3% CC mujeres con más de 3 estados de gravidez reportaron el 7,7% de lesiones LGSIL, 5,0% lesiones LGSIL y el 1,6% CC.

7. DISCUSIÓN

Este trabajo se realizó con el objetivo de identificar la prevalencia de los factores de riesgo que se encuentran asociados con la neoplasia cervical. La obtención de las variables se realizó mediante la colección de datos demográficos y clínicos registrados en las historias clínicas de las pacientes.

La procedencia de las pacientes fue registrada como mayor en el área urbana y menor del área rural y otras localidades, esto puede deberse a la accesibilidad de los servicios de salud y a la calidad que representan los mismos, así como también a la migración y establecimiento de las pacientes en la ciudad, teniendo en cuenta que en el Departamento del Cauca la atención médica para estos casos se concentra en esta área.

La edad registrada por las pacientes, muestra que la mayoría de ellas se encuentran en etapa no reproductiva (> 41 años), para este caso la literatura nos muestra cómo el aumento de la edad es un factor de riesgo importante en la aparición de signos de neoplasia cervical y que puede estar asociado al tiempo de desarrollo de la enfermedad, a infecciones previas con agentes como el VPH o a los cambios hormonales que se presentan en este periodo puesto que la mayoría de las pacientes están entrando a su etapa de menopausia y los cambios que ocurren en el tejido del cuello del útero (Bosch *et al*, 2001) pueden ser propicios para la aparición e instalación de infecciones o enfermedades asociadas al CC. El análisis de estos datos permite establecer un mantenimiento en la continuidad de los programas de promoción y prevención (toma de citologías) en mujeres en etapas no reproductivas.

Aunque varios estudios han reportado que el número de compañeros sexuales se encuentra asociado con el riesgo de la neoplasia, pues se expone a un riesgo mayor de contraer una infección por VPH. Los datos registrados de las pacientes nos indican que la aparición de la neoplasia no se encuentra relacionada con este factor, pues el 95% de las pacientes registró un solo compañero sexual (Bosch *et al*, 2001).

La edad de la primera relación sexual para este caso tiene un rango entre los 16–19 años, lo cual puede ser significativo al asociarse con un factor de riesgo como el VPH, puesto que existe un periodo de susceptibilidad al potencial oncogénico de este virus durante el desarrollo del tejido escamocelular de la cérvix,

propiciando un medio propicio para el establecimiento de una infección recurrente (Sierra et al, 2003).

La relación entre la multiparidad y el riesgo de neoplasia cervical se ha establecido a razón del número de partos (Castellsagué y Muñoz, 2003). En este caso las pacientes que registraron paridad >3 hijos, presentan lesiones LG – SIL, HG – SIL y CC en menor proporción, en comparación con aquellas pacientes que sólo registraron dos hijos.

La infección con VPH fue un factor de riesgo significativo, estando presente en 54% de las mujeres, en comparación con otras infecciones y lesiones malignas y premalignas del cuello del útero. Siendo este factor de riesgo considerado como uno de los más importantes, puesto que la infección con VPH precede al desarrollo del CC y se confirma que este factor es adquirido mediante transmisión sexual (Bosch *et al*, 2002)

Para este caso los valores registrados por las pacientes para factores de riesgo asociados a la neoplasia cervical, como el uso de anticonceptivos orales, hábito de fumar, infecciones de transmisión sexual, exposición a agentes no ambientales, no aportaron significancia estadística para el análisis de los datos.

8. CONCLUSIONES

El CC constituye un problema de salud pública en un ambiente globalizado, especialmente en países en vía de desarrollo, como lo es el caso de Colombia, y en consecuencia de nuestro departamento, el Cauca.

El análisis sociodemográfico nos indica que la procedencia de la población en estudio se concentra en el área urbana y que factores asociados, como la edad, nos muestran que la mayoría de las mujeres se encuentran en etapa premenopáusicas y menopáusicas.

La multiparidad ha sido reportada como un factor de riesgo asociada al desarrollo de CC, puesto que mujeres multíparas presentan un mayor riesgo, principalmente por el trauma obstétrico producido por el parto vaginal; los cambios hormonales que se producen durante este estado sobre el epitelio del cérvix y la inmunosupresión que se presenta durante múltiples embarazos. Sin embargo, en este estudio las mujeres presentaron dos estados de gravidez y dos partos, siendo la multiparidad para este caso un factor de riesgo no determinante para el desarrollo de la neoplasia cervical.

Factores de riesgo como número de compañeros sexuales, para este estudio, muestran que las mujeres solo tenían un compañero sexual, lo que indica que este factor no se encuentra directamente asociado con la aparición de una neoplasia cervical, sino con la aparición de enfermedades de transmisión sexual.

La edad de inicio de la actividad sexual, que ha sido considerada como un factor de riesgo importante para el desarrollo de la neoplasia cervical, en este estudio nos muestra una significancia estadística representativa puesto que la mayoría de las mujeres registraron para este factor una edad menor a 20 años.

Diversos estudios epidemiológicos realizados en las tres últimas décadas concuerdan con el hecho de que el VPH es sexualmente transmisible y que el riesgo de presentar CC está fuertemente influenciado con factores relacionados con la conducta sexual, como el número de compañeros sexuales, edad de inicio de la primera relación y comportamiento sexual de la pareja.

9. RECOMENDACIONES

Organizar, incentivar y orientar a la población femenina hacia la utilización de los servicios de protección específica y detección temprana y la adhesión a los programas de control para CC.

Sensibilizar al personal de salud en que el tamizaje para la detección temprana de CC se realice de manera oportuna y no espontánea.

Establecer concordancia entre los programas de educación para la prevención y detección oportuna del CC y la realidad epidemiológica del país.

Establecer parámetros para la toma e interpretación de las muestras de tal manera que se disminuyan los resultados con falsos negativos.

Valorar de forma oportuna a la paciente con resultado de citología anormal, garantizándole así un tratamiento eficaz para el control de esta patología.

Registrar oportuna y adecuadamente los principales factores de riesgo asociados a la neoplasia cervical, con el fin de obtener información clara y precisa en el momento de realizar un trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

ACS, J., HILDESHEIM, A., REEVES, W.C., y col. Regional distribution of human papillomavirus ADN and other risk factors for invasive cervical cancer in Panama. *Cancer Res* 1989;49(20):5725-5729.

APPLE, R.J., ERLICH, H.A., KLITZ, W., MANOS M.M., BECKER, T.M., WHEELER, C.M. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus type specificity. *Nat Genet* 1994;6:157-162.

AUTIER, P., COIBION, M., HUET, F., GRIVEGGNEE, A.R. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1996;74(3):488-490

BARTON, S.E., HOLLINGWORTH, A., MADDOX, P.H., EDWARDS, R., CUZICK, J., MCCANCE D.J., JENKINS, D., SINGER, A. Possible cofactors in the etiology de cervical intraepithelial neoplasia. An immunopathologic study. *J Reprod Med.* 1989;34(9):613-6.

BENDA, J.A. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semin Oncol* 1994;21(1):3-11.

BEREK, J.S., HACKER, N.F., FU, Y.B. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol* 1985;65:46.

BERUMEN, J., UNGER, E., CASAS, L., FIGUEROA, P. Amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in invasive cervical cancer. *Am J Hum Pathol* 1995;26:676-681.

BIBBO, M., DYTCH, S.B., ALENGHAT, E., BARTELS, P.H., WEID, G.L. DNA ploidy profiles as prognostics indicators in CIN Lesions. *Am J Clin Pathol* 1989;92:261-265.

BISWAS, L.N. et al. Sexual risk factors for cervical cancer among rural Indian women: a case-control study. *International Journal of Epidemiology* 1997;26(3):491-495.

BLAUSTEIN's. *Pathology of the female genital tract*. Kurman R. editor. Springer-Verlag, New York, 1994.

BOSCH, F.X., MUÑOZ, N., De SANJOSE, S., IZARZUGAZA, I., GILI, M., VILADIU, P., TORMO, M.J., MOREO, P., ASCUNCE, N., GONZALEZ, L.C., TAFUR, L., KALDOR, J.M., GUERRERO, E., ARISTIZABAL, N., SANTAMARIA, M., ALONSO de RUIZ, P. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer*, 1992;52:750-758.

BOSCH, F.X., MUÑOZ, N., De SANJOSE, S., GUERRERO, E., GHAFARI, A.M., KALDOR, J., CASTELLSAGUÉ, X., SHAH, K.V. Importance of human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer an extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer epidemiol Biomark Prev* 1994;3:375-379.

BOSH FX, MANOS MM, MUÑOZ N, SHERMAN, M., JANSEN, A.M., PETO, J., SCHIFFMAN, M.H., MORENO, V., KURMAN, R., SHAH, K.V., and IBSCC Study Group. 1995. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796-802.

BOSCH, F.X., MUÑOZ, N., de SANJOSE, S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 1997;51(6-7):268-265.

BOSCH, F.X., ROHAN, T., SCHNEIDER, A., FRAZER., I., PFISTER, H., CASTELLSAGUE, X., de SANJOSE, S., MORENO, V., PUIG-TINTORE, SMITH, P.G., MUÑOZ, N., ZUR HAUSEN, H. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 inter-national papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001; 54:163-75.

BOSCH FX, LORINCZ A, MUÑOZ N, MEIJER CJ, SHAH KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2202;55(4):244-265.

BOYD JT, Doll R. A study of the a etiology of carcinoma o the cervix uteri. *Br J Cancer* 1964;18:419-34.

BRAVO, M., *et al.* Comportamiento de la atipia cervical en seguimiento a mediano plazo. Un estudio comparativo. En: Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 1995;46(4):251–253.

BRINTON, L.A., HUGGINS, G.R., LEHMAN, H.F., LEVINE, R.S., MALLIN, K., SAVITZ, D.A., RAPIDO, E., ROSHENTAL, J., HOOVER, R. Long-term use oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 1986;38:339-344.

BRINTON, L.A., HAMMAN, R.F., HUGGINS, G.R., LEHMAN, H.F., LEVINE, R.S., MALLIN, K., FRAUMENI, J.F. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 1987;79(1):23-30.

BRINTON, L.A., REEVES, W.C., BRENES, M.M., HERRERO, R., GAITÁN, E., TENORIO, F. The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. Int J Cancer 1989; 44(2):199-203

BRINTON, L.A. Epidemiology of cervical cancer an overview. En: International Agency for Research on Cancer. Scientific Publication Number 1992;119:3-23.

CASTAÑEDA IÑIGUEZ, M.S. El cáncer cervical como problema de salud pública en mujeres mexicanas y su relación con el virus del papiloma humano. Madrid, 2004. 116 p. Tesis Doctoral (Médico). Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina. Departamento de pediatría, obstetricia y ginecología y medicina preventiva.

CASTELLSAGUÉ, X., BOSCH, F.X., MUÑOZ, N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. Virus Res 2002;89(2)191-199(b).

CASTELLSAGUÉ, X., MUÑOZ, N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. En: Rev. salud pública. 2006;8(1)47-58.

CHEN, L., MIZUNO, M.T., SINGHAL, M.C., HU, S.L., GALLOWAY, D.A., HELLSTRM, I., y col. Induction of cytotoxic T lymphocytes specific for a syngeneic tumor expressing the E6 oncoprotein of human papillomavirus type 16. J Immunol 1992;148:2617-1621.

CHICHAREON, S., HERRERO, R., MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., JACOBS, M.V., DEACON, J., SANTAMARIA, M., CHONGSUVIVATWONG, V., MEIJER, C.J., WALBOOMERS, J.M. Risk factors cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998;7;90(1):50-57

CUBIE A. When is an STD not an STD? HPV and cervical cancer. *Microbiol Today* 2003;30:58–60.

CULLEN, A., REID, R., CAMPION, M., LOINCZ, A.T. Analysis of the physical state of different HPV DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasia, *J Virol* 1991;65:606-612.

DALLENBACH, H.G. On the origin and histological structure of adenocarcinoma of endocervix in women under 50 years of age. *Pathol Res Pract* 1984;179:38.

DEACON, J.M., EVANS, C.D., YULE, R., DESAI, M., BINNS, W., TAYLOR, C., PETO, J. Sexual behavior and smoking as determinants of cervical HPV infection of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000;83(11):1565-2572.

De SANJOSE, S., MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., REIMANN, K., PEDERSEN, N.S., ORFILA, J., ASCUNCE, N., GONZALEZ, L.C., TAFUR, L., GILI, M. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1994;56(3):358-363.

ELUF-NETO, J., BOOTH, M., MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., MEIJER, C.J.L.M., WALBOOMERS, J.M.M. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69:114-119.

FARTHING, A.J., VOUDSEN, K.A. Functions of the human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins. *Trends Microbiol* 1994;2:170-173.

FERLAY, J., BRAY, F., PISANI, P., PARKIN, D.M. *Globocan, 2000: Cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide*. International Agency for Research on Cancer Base 5, version 1.0. Lyon , FARC Press; 2001 No. 5.

FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Staging announcement: FIGO staging of gynecologic cancer: cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:319-323.

FU, Y.S., REAGAN, J. Pathology of uterine cervix, vagina and vulva. Philadelphia: WB Saunders, 1989.

GALLEGO, M.G. y URIBE, D.J. Análisis del NIC en el Hospital San Vicente de Paul 1970-1987. En: *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 1988;39(2) 179-184.

GAO, L., CHAIN, B., SINCLAIR, C., CRAWFORD, L., ZHOU, J., MORRIS, J. Immune response to human response to human papillomavirus type 16 E6 gene in a live vaccinia vector. *J Gen Virol* 1994;75:157-164.

GOSTOUT B. y col. Cervical cancer in older women: a molecular analysis of human papillomavirus types, HLA types and p53 mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:56-61.

GRCE, M., MAGDIC, L., KOCIJAN, I., ILIJAS, M., ZACKLI, M., LUKAC, J., HODEK, B., GRIZEJL. V., KURJAK, A., KUSIC, Z., PAVELIC, K. Detection and typing of human papillomaviruses by polymerase chain reaction in cervical scrapes of Croatian women with abnormal cytology. *Eur J Epidemiol* 1997;13(6):645-651.

GUSTAFSSON, L., ADAMI, H.O. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by and identification technique. *Br J Cancer* 1989;60:132-141.

HAELAN, L.C., BERNSTEIN, A.B., KESSLER, L.G. Cervical cancer screening: Who is not screened and why? *Am J Public Health* 1991;81(7):885-890.

HAVERKOS H, ROHER M, PICKWORTH W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. *Biomed Pharmacother* 2000;54(1):54-59

HERRERO, R., BRINTON, L.A., REEVES, W.C., BRENES, M.M., TENORIO, F., BRITTON, R.C., GAITÁN, E., GARCÍA, M., RAWLS, W.E. Invasive Cervical

Cancer and Smoking in Latin America Journal of the National Cancer Institute 1989;81(3):205-211.

HERRERO, R., BRINTON, L.A., REEVES, W.C., y col. Injectable contraceptives and risk of invasive cervical cancer. Evidence of an association. Int J Cancer 1990;46(1):5-7.

HERRERO, R., BRINTON, L.A., REEVES, W.C., y col. Sexual behavior, venereal disease, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high risk population. Cancer 1990;65:380-386.

HERRERO, R., HILDESHEIM, A., BRATTI, C., SHERMAN, M.E., HUTCHINSON, M., MORALES, J., BALMACEDA, I., GREENBERG, M.D., ALFARO, M., BURK, R.D., WACHOLDER, S., PLUMMER, M., SCHIFFMAN, M. Population-based study human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer Inst. 2000;92(6):464-474.

HINES, J.F., GHIM, S.J., SCHLEGEL, R., JENSON, B. Prospects for a vaccine against human papillomavirus. Obstet Gynecol 1995;86:860-866.

HO, G., BIERMAN, R., BEARDSLEY, L., CHANG, C.J., BURK, D.R. Natural History of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338(7):423-8.

HOPKINS, M.P., MORLEY, G. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1991;77:912-917.

HOWLEY, P.M. Papillomavirinae and their replication. En: Virology. Nueva York: Raven Press 1990:1625-1650.

HOWLEY, P.M. Role of the human papillomaviruses in human cancer. Cancer Res (suppl) 1991;51:5019-5022.

HUNTER, R.E., LONGCOPE, C., KEOUGH, P. Steroid hormone receptors in carcinoma of the cervix. Cancer 1987;60(3):392-396.

IGLESIAS CORTIT L., e IGLESIAS GUIU, J. Enfermedades por transmisión sexual y neoplasia cervical. 1985;2(4):173-177.

International Agency for Research on Cancer Working Group. Human Papillomaviruses. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1995;64;35-282.

KIVIAT, N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. Am J Obstet Gynecol 1996;175(2):1099-1104.

KJAER, S.K., VAN den BRULE, A.J.C., BOCK, J.E., POLI, P.A., ENGHOIM G., SHERMAN, M.E., WALBOOMERS, J.M.M., MEIJER, C.J.L.M. Human papillomavirus – the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. Int. J Cancer 1996;65:601-606.

KJELLBERG, L., HALLMANS, G., AHREN, A.M., JOHANSON, R., BERGMAN, F., WADELL, G., ANGSTROM, T., DILLNER, J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. Br J Cancer. 2000;82(7):1332-8.

KOSS, L.G. Diagnostic Citology and Histopathologic Bases. Philadelphia. JB Lippincott Co., 1992.

KOUTSKY, L.A., HOLMES, K.K., CRITCHLOW, C.W., STEVENS, C.E., PAAVONEN, J., BECKMANN, A.M., DeROUEN, T.A., GALLOWAY, D.A., VERNON, D., KIVIAT, N.B. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992;327(18);1272-1278.

La VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., DECARLI, A., FASOLI, M., GENTILE, A., PARAZZINI, F., REGALLO, M. Sexual factors, venereal diseases, and the risk intraepithelial and invasive cervical neoplasia. Cancer 1986;58(4):935-941.

LACAL, J.C. Estrategias para el diseño de nuevos antitumorales específicos contra células malignas alteradas por oncogenes. Revista Venezolana de Oncología 1994.

LIAW, K.L., HSING, A.W., CHEN, C.J., SCHIFFMAN, M.H., ZHANG, T.Y., HSIEH, C.Y., GREER, C.E., YOU, S.L., HUANG, T.W., WU, T.C., y col. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case-control study in Taiwan. *Int. J Cancer* 1995;(62)565-571.

LORINCZ, A.T., JENSON, A.B., GREENBERG, M.D., LANCASTER, W., KUMAN, R.J. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79:318-327.

MANSUR, C.P., ANDROPHY, E.J. Cellular transformation by papillomavirus oncoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1993;1155:323-345.

MATAS, A.J., SIMMONS, R.L., NAJARIAN, J.S. Chronic antigenic stimulation, herpesvirus infection, and cancer in transplant recipients. *Lancet* 1975;1(7919):1277-1279.

MARTÍN, J., MÍNGUEZ J.A. Detección precoz del cáncer de cuello de útero. *FMC* 1995;2:249-56.

MEDINA, M. Atlas de mortalidad por cáncer. Colombia 1990. Santa Fé de Bogotá. Instituto Nacional de Cancerología, División de epidemiología 1994 Volumen 1 y 2.

MEIJER, C.J., WALBOOMERS, J.M., de BLOK, S. VPH typing and testing in gynecological pathology: has the time come? *Hstopathology* 1998;33:83-6.

MINCEVA, A., GISSMANN, L., ZUR HAUSEN, H. Chromosomal integration sites of human papillomavirus ADN in three cervical cancer cell lines mapped by in situ hybridization. *Med Microbiol Immunol* 1987;176:245-256.

MOLINA, C.W., AGUIRRE-MOLINA, M., editors. Latino health in the US: A growing challenge. Washington, DC: American Public Health Association, 1994.

MONSONEGO, J. MAGDELEANT, H., CATALAN, F., COSCAS, Y., ZERAT, I., SASTRE, X. Strogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. *Int J Cancer*.1991;48(4):533-539.

MORENO, V., MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., de SANJOSE, S., GONZALES, L.C., TAFUR, L., GIB, M., IZARZUGAZA, I., NAVARRO, C., VERGARA, A., VILADIU, P., ASCUNCE, N., SHAH, K. Risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasm grade III to invasive cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995;4:459-467.

MORENO, V., BOSCH, F.X., MUÑOZ, N., MEIJER, C.J., SHAH, K.V., WALBOOMERS, J.M., HERRERO, R., FRANSESCHI, S. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Group. Effect oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-1092.

MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., de SANJOSE, S., TAFUR, L., IZARZUGAZA, I., GILI, M., VILADIU, P., NAVARRO, C., MARTOS, C., ASCUNCE, N., SHAH, K.V.. The causal link between human papillomavirus and invasive cancer: a population-based case control study in Colombia and Spain. *Int. J Cancer* 1992;52:743-749.

MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., de SANJOSE, S., VERGARA, A., del MORAL, A., MUÑOZ, M.T., TAFUR, L., GILI, M., IZARZUGAZA, I., VILADIU, P. Risk factors for cervical neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. *Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993;2(5):423-431.

MUÑOZ, N., FRANSESCHI, S., BOSETTI, C., MORENO, V., SMITH J.S. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093-1101.

MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., de SANJOSE, S., HERRERO, R., CASTELLSAGUÉ, X., SHAH, K.V., SNIJDERS, P.J., MEIJER, C.J. International agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer *N Engl J Med.* 2003;348:518–527.

MYERS, E., McCRORY, D., NANDA, K., BASTIAN, L., MATCHAR, D. Mathematical Model for the Natural History of human papillomavirus infection and Cervical Carcinogenesis. *Am J Epidemiology* 2000;151(12):1158-1171.

NGELANGEL, C., MUÑOZ, N., BOSCH, F.X., LIMSON, G.M., FESTIN, M.R., DEACON, J., JACOBS, M.V., SANTAMARÍA, M., MEIJER, C.J., WALBOOMERS, J.M. Causes of cervical cancer in Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(1):43-49.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Texto preparado por Merle J. Lewis, Dr. PH. 2004.

PARAZZINI, F., CHATENOU, L., La VECCHIA, C., NEGRI, E., FRANCESHI, S., BOLIS, G. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women. *Br J Cancer* 1998;77(5):838-841.

PARK, T.M., RICHART, R.M., SUN, X.W., WÑIGHT, T.C. Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:355-358.

PARKIN DM, PISANI, P, FERLAY J. Estimates of the worlwide incidente of 25 major cancer in 1990. *Int. J Cancer* 1999;80:827-841

PARKIN, D.M., BRAY, F., FERLAY, J., PISANI, P. Global cancer statistics, 2002. *Ca Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

PETERS, R.K., THOMAS, D., HAGAN, D.G, y col. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non-Latinas in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(5):1063-1077.

PFISTER, H., FUCHS, P.G. Papillomaviruses: Particles, genome organization and proteins. En: Berlín: Springer-Verlag, 1987.

PLUMMER, M., HERRERO, R., FRANCESHI, S., MEIJER, C.J., SNIJDERS, P., BOSCH, F.X., de SANJOSE, S., MUÑOZ, N.; IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analisis of the FARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003;14(9):805-14.

POLANIA, C.A., OROZCO D., O.R., SPINEL, G.C. Detección por PCR del Virus del Papiloma Humano tipo 16 y 18 en mujeres con carcinoma invasivo del cuello

uterino antes y después del tratamiento con radioterapia. En: Revista Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas, Bogotá 1998;10(1-2):39-51.

REEVES, W.C., BRINTON, L.A., BRENES, M.M. y col. Case control study of cervical cancer in Herrera Province, Republic of Panama. *Int J Cancer* 1985;361:55-60.

REEVES, W.C., BRINTON, L.A., GARCÍA, M., y col. Human papilloma virus infection and cervical cancer in Latin America. *New Engl J Med* 1989;320(22):1437-1441.

REID, B. L. The causation of cervical cancer. *Clinics in Obstetrics and Gynecology*. 1985.

RICHART, R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1990;75:131-3.

RICHARD, R.M., WRIGHT, T.C. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1993;71(4):1413-1421.

RIOU, G, L.E., M.G., DOUSSAL, V., BARRIOS, M., GEORGE, M., HAIE, C. C-myc proto-oncogen expression and prognosis in early carcinoma of the uterine cervix. *Lancet* 1987;2:761-763.

ROBERT, M.E., FU, Y.S. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:173.

SAVITZ, D.A. Changes in Spanish surname cancer rates relative to other whites in the Denver area 1969-71 to 1979-81. *Am J Public Health* 1986;76(10):1210-1215.

SCHAFFER, S.D., PHILPUT, C.B. Predictors of abnormal cervical cytology: Statistical analysis of human papillomavirus and cofactors. *Nurse Practitioner* 1992;17(3):46-50.

SCHIFFMAN, M.H., HALEY, N.J., FELTON, J.S., ANDREWS, A.W., KASLOW, R.A., LANCASTER, W.D., KURMAN, R.J., BRINTON, L.A., LANNOM, L.B., HOFFMAN, D. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res.* 1987;47(14):3886-3888.

SCHIFFMAN, M.H., BAUER, H.M., HOOVER, R.N., GLASS, A.G., CADELL, D.M., RUSH, B.B., SCOTT, D.R., SHERMAN, M.E., KURMAN, R.J., WACHOLDER C.K., MANOS, M.M. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958-964.

SCHIFFMAN, M.H. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:55-81.

SCHIFFMAN, M.H., BRINTON, L.A. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer.* 1995;79:1888-1901.

SCHNEIDER, V., KAY, S., LEE, H.M. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol.* 1983;27(3):220-224.

SCHNEIDER, A., HOTZ, M., GISSMANN, L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer.* 1987,40(2):198-201.

SERRANO, R., URIBE, C.J., DÍAZ, L.A., DANGOND, Y.R. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004;55(2).

SHANTA, V., KRISHNAMURTHI, S., GAJALAKSHMI, C.K., SWAMINATHAN, R., RAVICHANDRAN, K.. Epidemiology of cancer of cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc* 2000;98:49-52.

SHERRIS, J., HERDMAN, C., ELIAS, C. Beyond our borders. Cervical cancer in the developing world. *West J Med* 2001;175:231-3.

SIERRA-TORRES, C.H., TYRING, S.K., AU, W.W. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:617-25.

SIERRA, C.H., ACOSTA ARAGÓN, M.P., OREJUELA ARISTIZABAL, L. Papilomavirus y Factores asociados a Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grado en Cauca, Colombia. *Rev. salud pública* 2006;8(1):47-58.

SKEGG, D.C., CORWIN, P.A., PAUL, C., DOLL, R. Importance of the male in cancer of the cervix. *Lancet* 1982; II:581-3.

SMOTKING D, WETTSTEIN FO. Transcription of human papillomavirus type 16 in early genes in a cervical cancer and cancer derived cell line and identification of E7 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4680.

STOLER M.H., SCHIFFMAN, M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytology and histologic interpretations. Realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500-5.

TAJA-CHAYEB, L., SALAS-GARCÍA, M., SALCEDO-VARGAS, M. Bases moleculares de la carcinogénesis viral de papiloma y polioma. *Salud Publica Mex* 1996;38:47-57.

TEYSSIÉ A. Papilomavirus. En: *Virología médica*. Argentina, El Ateneo, 1998;349-63.

TWIGGS, L.B., POTISH, R.A., LEUNG, B.S., CARSON, L.F., ADCOCK, L.L., SAVAGE, J.E., PREM, K.A. Cytosolic strogen and progesterona receptors as pognostic parameters en stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;28(2):156-160.

VESSEY, M.P., LAWLESS, M., McPHERSON, K., YEATES, D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983;2(8356):930-934.

WALBOOMERS, J.M., JACOBS, M.V., MANOS, M.M., BOSCH, F.X., KUMMER, J.A., SHAH, K.V., SNIJDERS, P.J., PETO, J., MEIJER, C.J., MUÑOZ, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.

WANG, S.S., WHEELER, C.M., HILDESHEIM, A., SCHIFFMAN, M., HERRERO, R., BRATTI, M.C., SHERMAN, M.E., ALFARO, M., HUTCHINSON, M.L., MORALES, P., LORINCZ, A., BURK, R.D., CARRINGTON, M., ERLICH, H.A., APPLE, R.J. Comprehensive analysis of human leukocyte antigen class I and II alleles and risk of cervical neoplasia: results from a population-based study in Costa Rica. J Infect Dis. 1995;184(10):1310-1314.

WINKELSTEIN, W. Jr. Smoking and cervical cancer-current status: a review. Am J Epidemiol.1990;131(6):945-57.

WINKLER, B., RICHART, R.M. Human papillomavirus and gynecologic neoplasia. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 1987;10:49.

WOODMAN, C.B., ROLLASON, T., ELLIS, J., TIERNEY, R., WILSON, S., YOUNG, L. Human papillomavirus infection and risk of progresión of epithelial abnormalities of the cervix. Br J Cancer 1996;73(4):553-556.

WRIGTH, T.C., KURMAN, R.J.. A critical review of the morphologic classification systems of preinvasive lesions of the cervix: the scientific basis for changing the paradigm. Papillomavirus report 1994;5:175-182.

YITALO, N., SORENSEN, P., JOSEFSSON, A., FRISH, M., SPAREN, P., PANTEN, G., GYLLENSTEN, U., MELBYE, M., ADAMI, H.O. Smoking and oral contraceptives as risk for cervical carcinoma *in situ*. Intl J Cancer.1999;5;81(3):357-365.

YUSPA, S.H., POIRIER, M.C. Chemical carcinogenesis: from animals models to molecular models in one decade. Adv Cancer res. 1988;50:25-70.

ZUNZUNEGUI, M.V., KING, M.C., CORIA, C.F., CHARLET, J. Male influences on cervical cancer risk. Am J Epidemiol 1986;123(2):302-307.

ZUR HAUSEN, H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbio Immunol* 1977;78:1-30

ZUR HAUSEN, H. Human pathogenic papillomaviruses. Berlin: Springer-Verlag, 1994

ZUR HAUSEN, H. Papillomavirus infections, a major cause of human cancer. *Biochem Biophys* 1996; Acta 1288: 55-78.