

R. 29.389

S 7D

V/7A

1174344

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**VALORACION DE FACTORES DE RIESGO  
Y SOCIO-DEMOGRAFICOS  
EN EL CANCER "IN SITU" DE CUELLO UTERINO**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
 al día 19 de Mayo de 1998  
 en Sevilla a las 17 horas del día 13 MAR. 1999  
 El Jefe del Departamento de Teoría  
*[Signature]* *[Signature]*

**ALICIA VAZQUEZ PALOMO**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
 1998  
 de 19  
 de 19-1-1999  
 hasta 14-2-1999  
 Servicio de  
 de 19  
 EL DIRECTOR DE



Avda. Sánchez Pizjuan, s/n  
41009 - Sevilla  
Tlfo. 954.55.17.96/7/8  
Fax. 954.55.17.99

Dpto. de Citología e Histología  
Normal y Patológica

DÑA. ANA FERNANDEZ RODRIGUEZ, PROFESORA TITULAR DE LA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA, ADSCRITA AL DPTO. DE CITOLOGIA  
E HISTOLOGIA NORMAL Y PATOLOGICA Y DON JESUS PÉREZ  
RIOS PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,  
ADSCRITO AL DPTO DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL.

CERTIFICAN: Que bajo su dirección y en el Departamento de Citología e  
Histología Normal y Patológica de esta Universidad, ha sido  
realizado el trabajo titulado "**VALORACION DE FACTORES DE RIESGO  
Y SOCIO-DEMOGRAFICOS EN EL CANCER "IN SITU" DE CUELLO  
UTERINO**" por Dña. **ALICIA VAZQUEZ PALOMO** para optar al Grado  
de Doctora en Psicología.

Y para que así conste, expiden el presente certificado en  
Sevilla a veinte de Octubre de mil novecientos noventa y ocho.



DPTO. DE CITOLOGIA E HISTOLOGIA  
NORMAL Y PATOLOGICA

41009 SEVILLA



**A mis padres**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud al Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de la Universidad de Sevilla, y muy especialmente a la Profesora D<sup>a</sup> Ana Fernández Rodríguez por su inestimable ayuda y apoyo en la dirección de este trabajo.

Al Profesor D. Jesús Pérez Ríos por su supervisión del trabajo como Codirector del mismo.

Al Dr. Aurelio Cayuela, sin cuya orientación no hubiese sido posible este proyecto.

Al Colectivo de Salud Speculum, al Centro Municipal de Planificación Familiar de San Juan de Aznalfarache y a la Dra. Vahí Maqueda por su colaboración para la obtención de los datos que han servido de base a este estudio.

A mis compañeras doctorandas, Marga y Cati, por los buenos y cansados ratos compartidos.

A Rocío Fernández, por su paciencia y su ayuda en el proceso informático.

A mi a miga Tati, que me ha dado el empuje y ánimo que necesitaba.

A todos mis amigos, por estar ahí.

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
A) Historia natural del cáncer de cuello uterino .....	2
B) Factores de riesgo .....	15
1. Factores socio-demográficos .....	16
2. Factores sexuales y maritales .....	19
3. Factores ginecológicos y obstétricos .....	27
4. Factores dietéticos .....	30
5. Factores ocupacionales .....	31
6. Agentes infecciosos .....	32
7. Contraceptivos orales .....	44
8. Otros métodos anticonceptivos .....	49
9. Inmunosupresión .....	52
10. Tabaco .....	54
 PLANTEAMIENTO DEL TEMA .....	 57

MATERIAL Y METODOS .....	60
A) Diseño general .....	61
B) Definición de casos y controles .....	62
C) Determinación de la exposición a factores de riesgo .....	64
D) Tamaño muestral .....	71
E) Análisis estadístico .....	73
RESULTADOS .....	80
A) Datos socio-demográficos .....	81
B) Datos sobre consumo de tabaco .....	84
C) Actividad sexual .....	86
D) Anticoncepción .....	89
E) Enfermedades de Transmisión Sexual .....	91
F) Historia reproductiva .....	92
TABLAS .....	93
GRAFICOS .....	125
DISCUSION .....	141
A) Validez interna del estudio .....	142
B) Factores de riesgo .....	146

CONCLUSIONES ..... 157

BIBLIOGRAFIA ..... 162

ANEXOS ..... 201

## **INTRODUCCION**



## **A. HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE CUELLO UTERINO**

La neoplasia del cérvix uterino, especialmente en su forma de carcinoma epidermoide, conlleva un serio problema dentro de los programas de salud. A nivel mundial, ocupa el segundo lugar como cáncer más frecuente entre las mujeres, y si nos ceñimos a los países en vías de desarrollo representa el primer lugar, aún teniendo en cuenta ambos sexos (1).

Antes de entrar de lleno en el problema del cáncer de cérvix, es conveniente definir determinados términos que aparecerán a lo largo del texto, como son "displasia", "neoplasia cervical intraepitelial (CIN)" o "carcinoma in situ".

En primer lugar, el término displasia, según un comité de expertos que se reunió en Viena en 1961, queda definido del siguiente modo: "todo epitelio escamoso situado sobre la superficie de revestimiento o las glándulas, que muestre alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza al carcinoma" (2, 4, 5, 6, 7). En 1975, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) propone, con el fin de clarificar el término de displasia, clasificarla en tres grados: leve, moderada y grave, según la proporción de atipias encontradas en el examen citológico o histológico, clasificación que ya deja entrever que la displasia puede representar una progresión hacia la aparición del carcinoma (6).

La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) puede describirse como un conjunto de epitelios anormales. Dichos epitelios pueden presentar pequeñas alteraciones en su estructuración y/o maduración, o bien una ausencia total de la diferenciación de los mismos. Estas alteraciones, en ningún caso, invadirán el tejido conjuntivo subyacente al epitelio. Según la proporción de estas células alteradas o indiferenciadas clasificamos las CIN en:

- CIN grado I: equivalente a displasia leve
- CIN grado II: equivalente a displasia moderada
- CIN grado III: equivalente a displasia grave o carcinoma in situ

El carcinoma "in situ" se define como todo epitelio en el que en todo su espesor se aprecian signos de desdiferenciación, pero en el que no hay invasión del tejido conjuntivo (2).

Finalmente, el carcinoma invasor sería aquel en el que ya se ha producido la infiltración por las células tumorales del tejido conjuntivo que sustenta al epitelio.

Establecidas las diferentes lesiones que podemos encontrar en el cuello del útero, debemos referir que además es aceptada por la mayoría de los investigadores la teoría de la progresión de lesiones en el origen del carcinoma. Dicha progresión iría desde la displasia leve hasta el carcinoma invasor, pasando por las otras lesiones descritas anteriormente.

Sin embargo, lo que no está claro es el tiempo que puede transcurrir para que una determinada lesión pase al grado siguiente, la frecuencia con que este hecho puede ocurrir, ni tampoco el grado de reversibilidad de las distintas fases o etapas.

Aunque una proporción alta de anormalidades no invasivas, particularmente las formas intermedias, tienden a regresar espontáneamente, hay una tendencia de la enfermedad a progresar en el tiempo a estadios más avanzados especialmente cuando las lesiones van desde displasia grave o carcinoma "in situ" hacia carcinoma invasor.

Hoy día se intenta establecer con la mayor exactitud posible qué lesiones displásicas van a progresar a carcinoma, cuál es el tiempo de evolución y en qué porcentaje puede ocurrir. No hay resultados concretos, pero en general se admite que las posibilidades de malignización se incrementan a medida que se intensifican las atipias histológicas (7). Se han realizado numerosos trabajos sobre ello, como es el caso de diversos estudios prospectivos dedicados a seguir la evolución de lesiones displásicas mediante citología y colpomicroscopía, y sin someterlas a biopsias, llegando a la conclusión de que el porcentaje de displasias que terminaban en carcinoma "in situ" fue del 50% (8, 9 10 11, 12, 13 ). Sin embargo, el valor de estos resultados podría estar mermado por la ausencia de estudio histológico.

Para otros autores, como por ejemplo Fox (8), el porcentaje de lesiones de tipo CIN grado I que evoluciona a grado III sería aproximadamente del 25% (8, 14). Estos investigadores, tras seguir a un grupo de mujeres con displasia durante un período de uno a siete años, encontraron que un 48% continuaban presentando displasia, un 40% había regresado a la normalidad, un 11% presentaba carcinoma "in situ", e incluso un 1% evolucionó a carcinoma invasivo.

Hall y Walton (15) evaluaron un período de uno a catorce años, encontrando un 29% de tasas de progresión de displasia grave a carcinoma "in situ" o invasor.

Vico de Miguel y cols. (7) hicieron un seguimiento de 6.215 pacientes a las cuales se practicó sistemáticamente citologías y colposcopia, y algunas de ellas fueron sometidas a conización y legrado-biopsia. La frecuencia de procesos displásicos cervicales que hallaron fue del 4,03% (un total de 251 displasias), de las cuales progresan un 2,39%, persisten un 7,96% y regresan un 36,25%.

Otros estudios se han centrado más en calcular las tasas de progresión entre aquellas pacientes con carcinoma "in situ". Galvin y cols. (16) intentaron correlacionar las pacientes afectadas de carcinoma "in situ" con aquéllas que habían desarrollado enfermedad invasiva. y demostraron que entre éstas últimas había 10 de 13 pacientes en las que la biopsia había demostrado evidencia de carcinoma "in situ" en los uno a diecisiete años previos.

Peterson (17) hace un seguimiento de 127 mujeres con lesiones precancerosas no tratadas al menos durante un período de tres años y encontró una tasa de progresión a cáncer invasivo de un 30 a un 40% después de un período de nueve años. Cuando la validación de la progresión se restringió específicamente a lesiones precursoras que persistieron durante un año de observación, la proporción de lesiones que progresaron a formas invasivas fue del 50 al 60%.

Kottmeier (18) encontró por el contrario una tasa de progresión del 71% tras hacer un seguimiento durante 12 años.

Todos estos hallazgos que referimos podrían inducirnos a error en el caso de que se hubiese practicado inicialmente una biopsia, y ésta hubiese resultado curativa. A este respecto, es muy ilustrativo un estudio llevado a cabo por Kinlen y Spriggs (19), los cuales hicieron un seguimiento en mujeres que habían tenido citologías anormales pero que no acudieron a consulta para tratamiento. De entre 53 mujeres cuya citología fue compatible con carcinoma "in situ" sólo 19 resultaron negativas después de un intervalo de 5,2 años. La regresión estuvo restringida a mujeres de menos de 40 años de edad cuando se les realizó la primera citología. Del resto de las mujeres, en 20 de ellas se encontraron displasia grave o carcinoma "in situ", en 3 carcinoma microinvasor y en 10 de ellas carcinoma oculto.

Con todo lo referido hasta ahora, es evidente que existen discordancias muy acusadas entre los diversos estudios, discordancias que van a aumentar mucho más si ampliamos el número de estudios revisados. Conjuntando todos ellos podríamos decir que las cifras de progresión desde displasia a carcinoma "in situ" oscilan desde el 0 al 70% y de ésta última al carcinoma invasor oscilan del 0% (6) al 10-20% (20) e incluso al 100% referido por Richart y cols (11).

Parece ser que las cifras más bajas de progresión corresponden a estadísticas de hace más de 15 años. Actualmente las nuevas teorías sobre la neoplasia cervical intraepitelial y su correlación con el virus papova humano y otros factores de riesgo, que más adelante desarrollaremos, nos llevan a revisar dichas tasas de progresión tan dispares.

En la última década Okagaki (21) publica una revisión con una tasa de regresión en las displasias del 50% y además esquematiza los fenómenos de regresión y progresión.

Debido a este "continuum" del cáncer cervical, hay pocas dudas sobre el papel que desempeña la citología exfoliativa, técnica de fácil realización, pero por otra parte altamente sensible, que permite detectar el cáncer cervical y sus fases precursoras. La citología exfoliativa, basada en la triple toma de Wied (ectocervix, endocervix y vagina) permite detectar lesiones tales como la neoplasia cervical

intraepitelial y también, en función del grado de las atipias, clasificarlas en grado I o displasia leve, grado II o displasia moderada y grado III o displasia grave o carcinoma "in situ". Pero no hay que olvidar que, en lo que respecta al diagnóstico citológico de la displasia leve y moderada, que éste es menos sensible que cuando se refiere al carcinoma "in situ" o al carcinoma invasor (2).

En la actualidad, y gracias a la citología y otras técnicas fáciles como la colposcopia, la detección precoz del carcinoma de cervix ha avanzado considerablemente, consiguiéndose diagnósticos de la enfermedad en estadios más tempranos. Esto, por otra parte, ha contribuido a conseguir tasas de supervivencia cada vez más altas. A pesar de ello, hay una parte de la población a la que es difícil llegar, son fundamentalmente la población joven en la que se podría conseguir un doble objetivo. Por un lado, realizar un cribaje oncológico y por el otro, fomentar progresivamente una educación sanitaria que conllevaría una mejor aceptación del método y una facilidad para conseguir las revisiones periódicas. Todo ello acarrearía como consecuencia última un mayor número de diagnósticos en fase precoz y por tanto curables. En esta línea se orienta el trabajo realizado por Kjellgren (22) en Suecia en 1964, en el cual se demuestra que la frecuencia del carcinoma cervical invasor había disminuido a medida que se alargaba el tiempo de realización del screening, produciéndose de forma paralela un incremento en el diagnóstico de lesiones precursoras, que a su vez eran susceptibles de curación.

Resultados superponibles a éstos son los presentados por Walton (23). El descenso de mortalidad dependiente del cáncer cervical lógicamente no se pudo constatar hasta años después del funcionamiento de los programas de screening (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

Bosch y Muñoz (1) también detectan diferencias significativas en cuanto a la incidencia del cáncer de cuello uterino se refiere, en los países en los que los sistemas sanitarios tienen niveles de desarrollo similares y realizan un programa de detección precoz adecuado. Así, en Finlandia, donde se comenzó a aplicar un programa de detección precoz en el año 60, la tasa de incidencia se redujo al 5,5 por 100.000, una de las más bajas actualmente, mientras que en Noruega, donde nunca se realizó un programa semejante, las tasas de incidencia obtenidas fueron del triple (15,6 por 100.000), al igual que en otros países donde los programas han sido limitados (31, 32). En provincias canadiense con bajas tasas de screening se obtuvieron resultados tales como un incremento en la mortalidad del 25% en el intervalo de 1960-62 a 1970-72 (33). Ultimamente, para evaluar el papel del screening en la prevención del carcinoma invasor, se han llevado a cabo estudios caso-control. Las conclusiones han sido un aumento del riesgo relativo en un factor de 9 en los casos en que había una ausencia completa de tales programas (34) en tanto que la ausencia en los cinco años que preceden al diagnóstico conlleva un riesgo relativo de 2.7-2.8 (35, 36).



Referente a las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix uterino se ha publicado mucho, sin embargo hay que ser cauto a la hora de interpretar tales datos, ya que la fiabilidad de las fuentes de información y las enormes diferencias en lo que a sistemas sanitarios se refiere en los diferentes países, puede llevarnos a error. Es posible que los registros de tumores proporcionen uno de los datos más fidedignos, pero incluso entre los que proporcionan los datos para la clásica publicación "Cáncer incidence in five continents", el porcentaje que se alcanzó según los certificados de defunción fue diferente al alcanzado en los registros de comprobación histológica o registros de tumores (37). Sin embargo, a pesar de las discordancias entre unas bases de datos y otras, las diferencias entre las tasas publicadas han sido tan manifiestas que no hay duda de que podemos hablar de zonas o países de alto y bajo riesgo.

Como referíamos al principio, el cáncer de cuello es un importante problema de salud, ocupando a nivel mundial el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes entre las mujeres, y el primero si nos limitáramos a países en vías de desarrollo. Dado los problemas referidos anteriormente debido a la obtención de los datos, sólo podemos hacer una estimación aproximada del número total de casos que aparecen por año. Se han calculado unos 465.000 casos nuevos cada año en el mundo, lo que equivale al 15% de todos los cánceres que se diagnostican en mujeres. En cambio, si analizamos todos los cánceres humanos, el carcinoma de cuello uterino ocupa el quinto lugar, con un 7,3% de incidencia (1).

Después del cáncer de mama, que absorbe un 25% de todos los cánceres de la mujer, la localización más frecuente del carcinoma femenino es la ubicada en el tracto genital, con un porcentaje que oscila entre el 20-25%. Ahora bien, dentro del tracto genital femenino, nos encontramos al útero como zona de localización preferente, con un 85% de los casos y, de éstos, el 90% corresponde al cérvix (2). Cayuela y cols. (38) refieren cifras similares a nivel mundial, puntualizando que en España, a causa de la baja incidencia del cáncer de cérvix, este porcentaje se reduce al 15%.

Si nos referimos a las variaciones geográficas, tenemos que decir que tal incidencia ha descendido significativamente en Canadá, EE.UU. y otros países industrializados, pero sin embargo continúa siendo un serio problema en América Latina, China y otros países asiáticos (39). La mayor incidencia de cáncer invasor de cuello uterino, revisando más de 80 registros de cáncer del mundo, corresponde a tres ciudades de América Latina que son, Recife, Cali y Sao Paulo (40).

Del total de casos diagnosticados a nivel mundial, se considera que sólo el 20% se reparte entre los países desarrollados, mientras que el 80% corresponde a los países en vías de desarrollo (1).

Las tasas de incidencia más altas se observan en Sudamérica, donde la incidencia llega a ser hasta 6 veces mayor que en EE.UU. Examinados distintos

registros de cáncer de Panamá, Colombia, Brasil, Jamaica, Costa Rica, Cuba Perú y Chile encontramos tasas de cáncer invasor de cérvix evidentemente mayores a las de otras áreas del mundo, para ellos, aproximadamente una de cada mil mujeres entre 30 y 55 años de edad desarrolla este tipo de tumor cada año (32, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

En función de los factores raciales también se han detectado pequeños cambios de incidencias. Así por ejemplo, entre los habitantes de Los Angeles se detecta una incidencia del 6,9% para las razas asiáticas (raza de menor riesgo), un 8,2% para la raza blanca, un 14,1% para la raza negra y un 18,5% para las mujeres latinas, que son las de mayor riesgo. En Singapur, donde las mujeres son predominantemente chinas, malayas o indias, las tasas registradas han sido de 17%, 9,9% y 28% respectivamente.

En España, zona de bajo riesgo, no se han encontrado diferencias marcadas entre las diferentes áreas geográficas. Así, las tasas de incidencia para Navarra han sido de 5-7%, para Zaragoza del 6,1%, para Tarragona del 7,7%, etc. (1).

No está totalmente claro el por qué de estas diferencias raciales y geográficas, pero creemos que en parte podrían explicarse a partir de la asociación inversa apreciada entre las tasas de cáncer cervical e indicadores socioeconómicos tales como la educación y los ingresos. Pero estas asociaciones son válidas tanto

para la raza blanca como para la negra, y de hecho cuando se han calculado tasas de incidencia ajustadas según estas diferencias socioeconómicas, el exceso de riesgo en mujeres de raza negra se reduce de 70% a un 30% o menos (48).

Al analizar el lugar de residencia, los diferentes registros han encontrado tasas superiores en 1,2 a 2,3 veces en las áreas urbanas con respecto a las rurales (1, 49).

Las diferencias halladas en las tasas de incidencia según la cobertura y funcionamiento de los programas sanitarios ya han sido mencionadas anteriormente, apreciándose, como es lógico, una disminución en dicha tasa si se llevan a cabo tales programas.

Por último, se han podido detectar tendencias temporales en lo que se refiere a incidencia. Bosch y cols. (1) defienden que el patrón de incidencia presenta una tendencia significativamente descendente desde principios de los años sesenta. Si ajustamos tales tasas específicamente por edad, se aprecia una tendencia ascendente para mujeres jóvenes comprendidas entre 25 y 29 años. Devesa y cols. (50) refieren un descenso tanto en la incidencia como en la mortalidad para las razas blanca y negra, aunque este descenso es moderado entre mujeres jóvenes en las formas invasivas en las blancas y para las formas "in situ" en las negras, lo cual podría estar directamente relacionado también con algunos factores de riesgo y lógicamente con el buen funcionamiento de los programas de screening.

Por otro lado, se observa una tendencia a igualarse la frecuencia del carcinoma de cuerpo uterino con la de cuello, encontrándonos cifras que oscilan desde 9:1 a favor del cáncer de cuello, hasta 2:1 ó 1:1 en algunos países (2).

Con respecto a la edad, se considera que es un factor importante en relación a las lesiones cervicales. La mayoría de los autores se inclinan hacia la opinión de que las displasias aparecen con más frecuencia en edades más precoces que el carcinoma "in situ", y éste a su vez, en edades inferiores que el carcinoma invasor (2).

En general, la displasia se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres en la década de los 20, el cáncer in situ entre los 30 y 39, y finalmente el cáncer invasor después de los 40 años (33).

A pesar de las grandes oscilaciones que se pueden detectar en los diferentes estudios realizados referentes a la edad de máxima frecuencia en la que aparecen las displasias o CIN, hemos encontrado que la mayoría opina que es en la tercera década de la vida cuando esto tiene lugar, estando incluídas entre los 20 y 30 años el 72% de todas las CIN (51, 52, 53). Según Pérez Ruiz y cols., (54) en un estudio realizado en Zaragoza, llegan a la conclusión de que en dicha área geográfica la década de mayor incidencia es la de 36 a 45 años, con un 33,8%. Las CIN I predominan entre los 31 a 40 años, entre 36 y 45 las CIN II y por último, las CIN

III se suelen encontrar entre los 41 y 50 años. Todo ello les lleva a pensar que tales diferencias se ligan íntimamente a factores difícilmente evaluables de forma aislada, entre los que se pueden mencionar las formas y hábitos de vida de cada área geográfica, tipo y nivel de educación sanitaria, así como las posibilidades diagnósticas de este tipo de lesiones.

Resultados concordantes con los anteriores son los obtenidos por Vico de Miguel y cols. (7) que refieren que la edad máxima de incidencia de neoplasia cervicales intraepiteliales están entre 35 y 40 años.

## **B. FACTORES DE RIESGO**

Aunque se han identificado diferentes factores de riesgo para el cáncer de cérvix a través de la investigación epidemiológica, se ha señalado que varios de ellos se correlacionan intensamente, aunque estas interrelaciones no han sido totalmente clarificadas. Pero , es más, actualmente la incidencia del carcinoma de cérvix parece estar en descenso, aunque se ha observado un incremento en las mujeres jóvenes, lo cual podría estar en función de nuevos factores de riesgo, punto que habría que revisar, ya que la mayoría de los estudios se realizaron durante las

décadas de los años 50 y 60, cuando la enfermedad era más prevalente. Por lo tanto, existe un gran reto para distinguir y poner en claro las causas de cáncer de cuello uterino, utilizando una variedad de aproximaciones epidemiológicas combinadas con ensayos de laboratorio, para definir los agentes y mecanismos que pueden ser útiles para desarrollar las adecuadas medidas preventivas.

Para una mejor comprensión de la etiopatogenia de este tumor, debemos identificar en la medida de lo posible los factores de riesgo de las lesiones precursoras, así como la posible progresión a formas invasivas.

### **1. Factores socio-demográficos**

Factores tales como la raza, el nivel de vida o la procedencia geográfica, se han intentado implicar en la etiopatogenia del cáncer de cérvix, aunque las conclusiones finales no han sido definitivas, ya que a menudo varios de estos factores están imbricados entre sí, lo que dificulta su análisis (2).

Kennaway (55) en 1948, fue el primero en encontrar una mayor incidencia de esta enfermedad entre las mujeres de raza negra. Henson (56) obtuvo los mismos resultados, estableciendo que para la mujer de raza negro existe un riesgo dos veces mayor que para la mujer de raza blanca. Greenverg (57) también obtiene un exceso

de riesgo entre las mujeres negras, en un estudio realizado en Atlanta entre 1975 y 1986. También Walker (58), en un estudio realizado en Soweto (Johansburgo) entre los años 1981-82, vio además que la supervivencia de las mujeres de raza negra era inferior a las de raza blanca.

Al menos parte de estas diferencias raciales pueden ser explicadas por una fuerte asociación inversa entre la incidencia de cáncer cervical e indicadores socioeconómicos (19, 48). Estas asociaciones prevalecen tanto en blanca como en negras. De hecho, cuando se ajusta por diferencias socioeconómicas, el exceso de riesgo en negras se reduce de un 70 a un 30%, como ya hemos referido anteriormente.

Basándonos en estudios descriptivos y analíticos, hemos llegado a la conclusión de que el cáncer de cérvix, aparte de la raza, afecta fundamentalmente a mujeres de clase social baja (49, 55, 59, 60, 61, 62), presentando éstas un riesgo de padecer la enfermedad cinco veces mayor que las pertenecientes a las clases media o alta. Esta observación se ha hecho a partir de una variedad de medidas de clase social, por lo que habrán de realizarse más estudios para valorar la asociación o correlación con otros factores de riesgo como podrían ser la conducta sexual y el acceso al cuidado médico.



Brinton y cols. (63) ha sido el único autor que ha restado importancia a este factor, ya que según él, si se tienen en cuenta variables como la conducta sexual, el nivel socioeconómico no modifica la mayor o menor incidencia de tales lesiones.

Otro autor como Peter (64) en un estudio realizado en Los Angeles, justifica el mayor riesgo en mujeres con niveles de educación bajos, mediante una inadecuada medición de otros factores , como por ejemplo la infección por papillomavirus.

Con respecto a ciertos grupos religiosos, se ha visto que hay menor predisposición en algunos de ellos, como monjas católicas (65, 66), Amish (67), mormones (68) y judíos (55, 69, 70) (55, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71). En los judíos se ha intentado explicar esta tasa más baja por la abstinencia sexual durante la primera mitad del ciclo menstrual y otros la basa en la generalización de la circuncisión de los varones judíos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los mismos factores de riesgo sexuales y maritales que se han identificado en otras poblaciones prevalecen en las pacientes judías (72, 73).

En cuanto a la supuesta predisposición geográfica como tal, tampoco se puede hablar de un factor de riesgo, si no que hay que ligarla a otros, aunque en general es más frecuente e importante en mujeres de América Latina, como ya hemos mencionado, pero también en Asia, por ejemplo, excluyendo el Japón, se

alcanzan cifras similares a Centro América y Sudamérica, con una incidencia del 20 al 30%, en tanto que en países desarrollados como Norteamérica, Europa Occidental o Australia, sólo representan un 4 a 6% de todos los cánceres femeninos. Europa del Este ocupa un lugar intermedio entre ambos. (57, 74)

Por último, como dato sociodemográfico hay que mencionar que se ha observado una mayor predisposición en ciertas áreas urbanas con respecto a las rurales.

## **2. Factores sexuales y maritales**

El concepto de carcinoma de cérvix uterino como una enfermedad de transmisión sexual no es nueva, pero no está del todo claro la relación causa-efecto directa, ya que los resultados expuestos de diferentes estudios no son del todo concordantes ni concluyentes.

Ya en 1842, Rigoni Stern (75) de Verona (Italia), aprecia que el cáncer uterino como causa de muerte femenina era mucho más reciente entre mujeres casadas que entre las solteras, y era muy raro o inexistentes entre las monjas. Ello fue corroborado por Gagnon (65), que durante veinte años y anualmente encuestó un total de 13.000 monjas, encontrando un total de catorce casos de cáncer de útero, pero ninguno de localización en el cuello uterino. Más recientemente, Nix (76) , en

una revisión a partir de los registros hospitalarios de 146 autopsias de monjas muertas por cáncer, sólo encontró un caso atribuible a carcinoma de cérvix.

En la actualidad, se ha destacado que las mujeres casadas, y particularmente las que se casan precozmente, tendrían mayor riesgo de padecer carcinoma de cérvix que las solteras, lo cual parece probable que estuviera mediado por los factores sexuales que comporta (69, 75, 77, 78, 79, 80, 81). Está demostrado que el coito, sobretodo a edad precoz y con diversidad de hombres, está directamente relacionado con la incidencia del cáncer cervical (2, 32). A este respecto, existen pruebas epidemiológicas que implican al coito como agente etiológico de la displasia, del carcinoma "in situ" y del carcinoma invasor del cuello uterino, de forma que el riesgo de padecer tales enfermedades está en relación inversa con la edad en que se practicó el coito por primera vez, y en relación directa al número de parejas sexuales (82).

García Valdecasas y cols. (71), en un estudio epidemiológico sobre lesiones benignas y premalignas del cuello uterino, establecen una relación entre el cuello displásico y la edad de comienzo de las relaciones sexuales, aunque tal relación no se pudo aplicar para el tiempo de relaciones sexuales. Resultados similares a los obtenidos por Lombard y Potter (77) y Winder y cols. (83) entre otros. De ello se deduce que hay factores asociados al coito que desempeñan un papel importante en la etiopatogenia de las lesiones malignas del cérvix.

Estudios sobre mortalidad prematura por cáncer en España, han intentado identificar para el carcinoma de cérvix un grupo de riesgo que para Rue y cols.(84) no es otro que el constituido por mujeres con inicio precoz de relaciones sexuales y con múltiples compañeros sexuales. Bosch y cols. (85), enfrentan lo que ellos consideran como factores de riesgo contra factores de protección, resultado por un lado la edad temprana del primer coito y los compañeros sexuales múltiples y promíscuos en contra de edad tardía de comienzo de relaciones sexuales y de monogamia con varones monógamos.

Un estudio más exhaustivo que relaciona la edad de inicio de las relaciones sexuales con el riesgo en la aparición de CIN, es el realizado por Arguis y cols. (86), los cuales, desglosando la CIN en sus diferentes grados de lesión, encuentran: para la displasia leve, la edad de comienzo de las relaciones sexuales es como media de 22,8, con una desviación standar (DS) de 4,3,; para la displasia moderada, 22,95, con DS de 3,59; para la displasia severa, 23,58, con DS de 3,66; y finalmente, para el carcinoma "in situ" 24, con DS de 4,4. No se aprecian diferencias significativas entre la edad de inicio de las relaciones sexuales y el grado de displasia, con una media en general para las CIN de 23,1 y una DS de 4,12.

Es evidente, por tanto, que son numerosos los estudios y autores que ponen de manifiesto e identifican específicamente el número total de parejas sexuales -sin tener en cuenta el estado civil- y la edad del primer coito, como los dos principales

factores de riesgo (1, 3, 30, 61, 62, 63, 73, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96), existiendo además una elevada correlación entre éstos dos factores principales.

Actualmente, se están llevando a cabo estudios de casos y controles que evalúan las dos variables por separado, y en los que se tienen en cuenta, además los efectos de posibles variables de confusión (1). Resumiendo los más significativos, encontramos que Harris y cols (97) sí hallan asociaciones significativas entre la edad del primer coito y el número de parejas sexuales con la displasia y el carcinoma "in situ". Sin embargo, al separar los efectos de tales variables, observa que se mantiene la relación referente al número de parejas sexuales, pero desaparece la influencia de la edad del primer coito. Reeves y cols (98) estudian mujeres panameñas, encontrando que la asociación con el número de parejas sexuales era más fuerte para el carcinoma "in situ" que para el invasor, y respecto a la edad del primer coito sólo se encontró asociación significativa referida al carcinoma "in situ". Clarke y col. (99) en Canadá, encontraron asociación significativa tanto con el número de parejas sexuales como con la edad del primer coito. La Vecchia y col. (100) en Italia, describen asociaciones significativas e independientes para la edad del primer coito y el número de parejas sexuales, tanto para las CIN, como para el cáncer invasivo, aún después de haber ajustado una variable para la otra. Por último, Briton y col. (101) en EE.UU. establecen asociaciones significativas e independientes tanto para la edad del primer coito como para el número de parejas sexuales. Resumiendo, a pesar de las diferencias entre unos y otros, los cinco

encontraron una asociación significativa entre el número de parejas sexuales y los cánceres "in situ" e invasivo. El patrón para la edad del primer coito fue menos claro.

En contraposición a éstos resultados, en un estudio de las características epidemiológicas de las mujeres con cáncer de cérvix que se realizó en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (102) se observó que la edad del primer coito entre los quince y diecisiete años tuvo un inesperado papel protector (R.R.= 0,31) para el carcinoma de cérvix.

Para salvar estas contradicciones, podríamos asumir que la causa principal que favorece el carcinoma de cérvix se basa en agentes transmitidos sexualmente. Partiendo de esta premisa, la edad del primer coito y el número de compañeros sexuales pasarían a ser medidas aproximadas que permiten medir la exposición al agente causal.

Estas observaciones indican que las parejas sexuales son los principales determinantes del riesgo de cáncer cervical en la mujer, probablemente a través de un agente transmitido sexualmente (82, 103, 104), sobre todo, en la adolescencia, época de la vida de la mujer especialmente susceptible a los agentes sospechosos mencionados anteriormente (89, 92, 105).

Por otra parte, se está especulando con que la conducta sexual del varón puede ser tan influyente o más en la etiopatogenia del cáncer de cérvix (60, 90, 92, 95) que la conducta sexual femenina. Así, se han detectado algunas zonas geográficas donde coinciden tasas elevadas de cáncer de cérvix y cáncer de pene (105, 106, 107).

Tres estudios han evidenciado que las mujeres casadas con hombres afectados de cáncer de pene, están expuestas a un riesgo de padecer cáncer de cuello uterino tres veces mayor que los controles (108, 109, 110). Kessler (88) hizo un seguimiento de esposas de hombres que previamente habían estado casados con pacientes con cáncer de cérvix, encontrando en ellas tasas de cáncer de cérvix mayores que en las esposas control; igualmente apareció un número elevado de citologías anormales.

Sin embargo, la evidencia más directa de este probable papel masculino se extrae de diferentes estudios (111) que comparan la historia sexual de los esposos de pacientes con cáncer de cérvix con la de otros esposos controles, llegando a la conclusión de que los esposos de los casos reportaban significativamente mayor número de parejas sexuales que los esposos de las controles. Buckley y col. (112) observan que los esposos de las mujeres afectadas tienen además mayor probabilidad de haber padecido una enfermedad de transmisión sexual, relaciones sexuales precoces, relaciones extramaritales y contactos frecuentes con prostitutas.

Otros autores con éstos resultados, postulan que ciertos modelos de conducta sexual podrían implicarse en la epidemiología del cáncer, sobre todo, en zonas con tasas altas de incidencia como podría ser América Latina.

A la vista de estas conclusiones, y atribuido el rol del hombre en la transmisión del carcinoma de cérvix, resulta que nos encontramos con un grupo de mujeres afectadas de cáncer de cérvix que no son promiscuas, pero que sí lo son sus compañeros sexuales. Por tanto, a partir de ahora podemos hablar de dos grupos de mujeres de alto riesgo: uno representado por mujeres con un elevado número de parejas sexuales, y el otro constituido por mujeres no promiscuas pero que conviven sexualmente con un varón que sí lo es. En este sentido, se llevó a cabo un estudio (112) de casos-contróles basado en parejas sexuales de mujeres con CIN I-III, encontrándose un R.R. de 7,8 para las esposas que se habían declarado monógamas, y cuyos maridos habían declarado tener un elevado número de parejas sexuales.

Hace tiempo se pensaba que la circuncisión del varón podría prevenir en cierta medida la aparición del carcinoma cervical, lo cual se relacionaba con un probable efecto cancerígeno del esmegma (2). Actualmente no es totalmente aceptada esta teoría. Este efecto protector parece a su vez independiente de la actividad sexual de la mujer. Hay autores que encuentran algún apoyo para ello, como Terris (80, 83), sin embargo en otros estudios de casos y controles no han encontrado diferencias significativas. Sin embargo, el posible efecto de la



circuncisión es difícil de evaluar; por un lado, se encuentran dificultades ya desde el principio para definir la circuncisión mediante la entrevista, por los datos tan poco fiables obtenidos a partir de algunas mujeres e incluso hombres; por otro lado, las variedades biológicas en el total de "foreskin" normalmente presente, y el total removido mediante cirugía, favorece algunas discrepancias entre el encuestado y el examen físico. Dificultades éstas que se multiplican si la mujer cuenta con varias parejas sexuales. De ello se concluye que la circuncisión podría ser un débil factor protector para el cáncer cervical, pero son necesarios más estudios sobre todo valorando también el papel de la higiene genital que puede afectar la presencia y transmisión de agentes infecciosos.

A la higiene insuficiente se le ha atribuido un papel favorecedor de carcinoma cervical mediante la formación de metabolitos, pero habrá que profundizar más sobre ello (60, 61, 92).

Por último, y para terminar con lo relacionado con la actividad sexual, hoy vuelve a estar en boga la teoría clásica que atribuye al esperma un papel etiológico mediante integración del DNA de la cabeza del espermatozoide en el genoma de la célula huésped, modificándolo y pudiendo así iniciar el proceso de carcinogénesis (113, 114).

### **3.- Factores ginecológicos y obstétricos**

No hay mucha evidencia de que factores ginecológicos tales como la edad de la menarquia, el tipo de ciclo menstrual o la edad de la menopausia se relacionen con un aumento del riesgo para el cáncer cervical. Sin embargo, las interrelaciones de éstas variables con otros factores de riesgo no se han explorado debidamente. Así, sería interesante prestar atención a la posible relación entre edad de la menarquia y edad del primer coito.

Matorras y col. (102), en un análisis de los factores de riesgo en el cáncer de cuello uterino, no encuentran una diferencia significativa referente a la edad de la menarquia entre el grupo de estudio y el grupo control, obteniendo una media de menarquia de 12,90 +/- 1,35 frente a 12,55 +/- 1,26. Tampoco encontró diferencia significativa respecto a la edad de la menopausia (81). Marcicki y cols. (89) refieren sin embargo, que la edad media de la menarquia en pacientes cpm CIN era un año mayor que en los otros tres grupos ( $p < 0.05$ ), así como se asociaba igualmente a una mayor área de ectopia.

Estudios iniciales han dejado entrever que los embarazos tempranos o múltiples no tienen una relación por sí mismos en el riesgo de cáncer cervical sino es por su correlación con las prácticas maritales o sexuales. No hay consenso al respecto, y no son pocos los autores que atribuyen a las mujeres multíparas un

mayor riesgo que para las nulíparas (2, 32, 62, 105, 115, 116, 117, 118); profundizando un poco más , le dan a la múltipara una probabilidad de sufrir un carcinoma cervical diez veces mayor que la de una nulípara o virgen, lo cual no es compartido por otros autores. Matorras y col. (102), analizando el grupo neoplásico, encontraron que la mayoría de ellas tenían historia de cuatro o más partos, lo que supuso un R.R. de 3,02, mientras que en el grupo control había un claro predominio de nulíparas, encontrándose un R.R. de 0,25.

No sólo se ha querido relacionar el riesgo de cáncer cervical con la multi o nuliparidad de las mujeres afectadas sino con ciertos condicionantes ligados al embarazo. Así, parece ser que el riesgo aumenta en mujeres que tienen su primer hijo a edad temprana (2, 69, 81, 119, 120). Igualmente se ha descrito un riesgo incrementado para aquellas mujeres que han tenido un embarazo fuera del matrimonio, ya sea prematrimonialmente o en otro tiempo fuera del matrimonio legal. Tal asociación fue estadísticamente significativa con un R.R. de 2,6, aunque sólo para el carcinoma "in situ". El embarazo a término fue asociado a un incremento significativo en el riesgo relativo (2,8) pero sólo referido a la displasia leve. Las mujeres que se habían divorciado no demostraron aumento de riesgo significativo en ninguna de las categorías de anomalías cervicales (97).

A la vista de estos resultados podría cuestionarse la responsabilidad de la multiparidad en el incremento de riesgo como un factor independiente, sobre todo

si tiene lugar a edades tempranas. Barron y Richart (115) abogan porque el embarazo pueda favorecer el riesgo de padecer cáncer cervical, más cuando se asocia a relaciones sexuales precoces.

No se ha concedido mucha importancia y tampoco se ha analizado detenidamente si es posible cierto riesgo asociado a prácticas obstétricas (uso de fórceps, tiempo de recuperación durante el puerperio, etc.).

El aborto inducido ha sido sugerido como un factor que incrementaba el riesgo, al menos en un estudio, pero el significado de éste hallazgo es poco claro. Matorras y cols. (102), en su grupo con carcinoma del cuello uterino, detectan que la frecuencia de pacientes con dos o más abortos previos fue significativamente superior ( $17/96= 17,7\%$  versus  $8/100= 8\%$ ). Sin embargo, no es posible determinar si ello dependen de un factor cervical facilitador del aborto y de la neoplasia, o si bien puede ser indicativo de otras variables sexuales, al igual que hemos referido para la multiparidad.

#### **4.- Factores dietéticos**

Escasos estudios epidemiológicos se han encargado de establecer la posible relación entre determinados factores dietéticos y el riesgo de padecer neoplasia cervical. Sin embargo, hay evidencia fragmentaria para factores protectores en la dieta, particularmente para las vitaminas A y C, carotenos y el ácido fólico.

El interés suscitado por la relación vitamina A carcinoma cervical, está muy influenciado por otros estudios epidemiológicos que ya habían señalado una relación entre la vitamina A y otros tumores epiteliales, particularmente con los carcinomas de células escamosas.

En un estudio de casos-contróles llevado a cabo en Nueva York se encontraron niveles más bajos de proteínas unidas a retinol celular y una escasa ingesta de vitamina A y proteínas unidas a retinol en los casos que en los controles (121, 122). En un estudio similar aunque con mayor tamaño de ambos grupos, casos y controles, también se detectó menor ingesta de vegetales crucíferos y grasas en los casos que en los controles (119, 123). Bernstein y Harris (124) analizando mujeres afectas de CIN encuentran niveles más bajos de vitamina A en éstas que en los controles. Finalmente, en un estudio realizado en Italia se ha asignado un efecto protector a la ingesta de beta-caroteno, pero no lo han asociado con los retinoides (125). Resultados que discrepan con los anteriores son los obtenidos por Ziegler y

cols.. (126), los cuales no encuentran que el riesgo de padecer cáncer cervical esté relacionado con el consumo abundante de vegetales, frutas, legumbres o grupos básicos de alimentos. Por lo que el papel de nutrición y la dieta en la etiología del cáncer cervical aún no está totalmente resuelto.

Con respecto al ácido fólico, se ha especulado con que su carencia podría relacionarse con una mayor frecuencia de carcinoma cervical en las usuarias habituales de anticonceptivos orales (127).

Finalmente, a la vitamina C se le ha adjudicado un efecto protector respecto al carcinoma cervical, pudiéndose observar niveles más bajos de vitamina C en los casos que en los controles (128), aunque en otros estudios no se ha apreciado asociación alguna (123). Wassertheil y cols. (129) le atribuyen un efecto protector aún después de haberlo ajustado a la actividad sexual.

## **5.- Factores ocupacionales**

No se ha concedido mucha atención al papel de ciertos factores ocupacionales en la etiopatogenia del cáncer cervical, quizá por la dificultad para concretar tales factores. Así, considerando la prostitución como una ocupación podría incluirse entre los factores de riesgo para el carcinoma uterino, y sin

embargo, como hemos mencionado en el apartado anterior no hemos de olvidar el rol desempeñado por la ocupación de la pareja. Algunos autores (92) ha encontrado una alta tasa de cáncer de cérvix entre las esposas de profesionales que por su ocupación estaban obligados a pasar períodos prolongados fuera del hogar, lo que le conduce a pensar que "affairs" extramaritales pueden desempeñar un papel decisivo en la etiología de ésta enfermedad. Sin embargo ésta unión entre cáncer cervical y prostitución no está muy bien documentada.

Otros autores (94) han querido encontrar un efecto más directo en relación con la ocupación de los maridos y han intentado implicar como factores de riesgo a ciertos agentes químicos, alquitranes o aceites de máquinas. Blair y cols. (118) en un estudio acerca de la causa de muerte entre trabajadores de una tintorería encuentran un exceso estadísticamente significativo relacionado con el cáncer de esofago y de cérvix, lo cual podría relacionarse con algún material concreto, sin embargo Zakelj y cols. no han encontrado un apoyo válido para ésta hipótesis cuando examinaron la mortalidad por cáncer cervical.

## **6.- Agentes infecciosos**

Como hemos mencionado repetidamente a lo largo de éste trabajo, en la mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo respecto a la etiopatogenia

del cáncer cervical se encuentra que el riesgo de padecerlo es mayor en aquellas mujeres que inician precozmente las relaciones sexuales y que comparten múltiples parejas sexuales, lo cual lleva a pensar en otro factor totalmente imbricado en ellos, que sería un agente de transmisión sexual.

La Unidad de Carcinogénesis Biológica de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de Lyon (Francia), durante la década de los setenta, ha dedicado numerosos esfuerzos en la realización de estudios experimentales y seroepidemiológicos que han intentado esclarecer el papel de distintos tipos de virus en la etiología del carcinoma uterino.

En este sentido, algunos estudios experimentales le han atribuido al virus del herpes simple tipo II (VHS-II) un débil efecto oncogénico sobre el cuello uterino en algunos animales de experimentación. Por su parte, los estudios seroepidemiológicos no han llegado a una clara asociación entre el VHS-II y el citomegalovirus (CMV) en la carcinogénesis cervical. Estos resultados se vieron dificultados por la ausencia de pruebas serológicas capaces de detectar anticuerpos tipo específicos para el VHS-II y para el CMV. Posteriormente, con el desarrollo de técnicas de laboratorio inmunológicas, se han realizado nuevos experimentos como el radioinmunoensayo de fase sólida tipo específico para el VHS-II, o el intento de detectar DNA viral del CMV y VHS-II en muestras de tejido afectadas de cáncer de cérvix, pero sin obtener resultados positivos.



También se han realizado estudios donde se pudo encontrar que entre los casos era más probable hallar anticuerpos neutralizantes frente al VHS-II que en los controles (1, 90). Resultados éstos atractivos, pero difícil de valorar correctamente, ya que las pruebas serológicas disponibles no son capaces de identificar si los anticuerpos detectados son específicos para el VHS-II, sino que suelen ser comunes a ambos virus del herpes. Pero las inquietudes epidemiológicas persisten y se siguen realizando más investigaciones; así nos encontramos con un estudio reciente de ámbito internacional, en el cual se miden no sólo los anticuerpos neutralizantes, sino que éstos valores se ajustan a variables tales como el número de matrimonios y la edad del primer coito. Se obtienen una razón de Odds de 1.4 ( $p < 0.01$ ) (130). En este sentido, y mediante radioinmunoensayo, se realiza en Los Angeles un estudio que descubre mayor riesgo de padecer neoplasia cervical en aquellas mujeres en las que se ha detectado niveles altos de anticuerpos anti VHS-II, independientemente del número de parejas sexuales (131).

Segura y cols. (132) han intentado establecer una relación entre las lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino y la infección por el virus del herpes simple, fundamentalmente del tipo II. Entre sus hallazgos datan un aumento de los títulos de anticuerpos frente al VHS-II en mujeres portadoras tanto de neoplasia cervical como de carcinoma invasor, sin que se haya podido constatar una relación cuantitativa con títulos más altos para lesiones más graves. Dato que al parecer si han encontrado otros autores (133).

Por último, en relación con el VHS, hay autores que más que considerarlo como un factor etiológico "per se", le atribuyen un importante papel sinérgico en la oncogénesis por VPH (6, 134). Así, se ha emitido una hipótesis a favor de una acción sinérgica VHS-II y el VPH en la etiopatogénia del cáncer cervical, en lo que el VHS actuaría como iniciador de la oncogénesis por su potencial mutágeno, en tanto que el VPH actuaría como promotor. En éste sentido, se ha podido demostrar que el 10% de las pacientes afectados de VPH son a su vez portadoras de infección por el VHS. Brock y cols. (135), no encontraron relación entre la exposición al VHS-II y al citomegalovirus con respecto al carcinoma cervical (R.R=1.1). Sin embargo, en su grupo de casos si pareció estar aumentada la exposición al VHS-I (R.R=2.3, 95) (I 1.1-4.4).

En la carcinogénesis del cérvix uterino también el virus del papiloma humano (VPH) ha jugado un papel importante, dedicándosele numerosos estudios que en principio se vieron obstaculizados por la carencia de pruebas capaces de detectar marcadores de tipo específico del virus en muestras de tejido y suero. Hoy día tenemos a nuestra disposición pruebas a su vez altamente sensibles y fiables para frotis y biopsias como son las técnicas de hibridización del DNA cromosómico con el VPH con lo cual podríamos reconocer aquellos cánceres de cérvix en los que se ha producido la fusión entre el material genético del virus con el de las células epiteliales del cuello uterino, y que se diferencian primero hacia la displasia, y

sucesivamente hacia el cáncer "in situ" y el cáncer invasivo. Los resultados obtenidos por los diferentes autores no son del todo concordantes, pero la mayoría sugieren una relación directa causa-efecto entre el cáncer cervical y la infección por VPH principalmente con los tipos 16 y 18 (136, 137, 138, 139).

Como mencionábamos anteriormente, la relación definida entre el VPH y la CIN no estaba igualmente aceptada por todos, y los resultados son variables. Es probable que las diferencias entre ellos estén ligadas a criterios de diagnóstico en las virasis genitales, bien porque éstas se diagnostiquen con frecuencia, o bien porque se haga raramente. Hay autores que aceptan el diagnóstico citológico como válido en tanto que otros exigen la determinación de antígenos séricos, incluso necesitan valorar los hallazgos colposcópicos.

Dexeus y Cararech (6) analizan 618 displasias que se habían diagnosticado mediante citología, detectándose una asociación con VPH en el 24.43% de los casos que se distribuyeron de la siguiente forma: para la CIN-I fue de un 17.59%; para la CIN-III un 20%, y finalmente la asociación más frecuente se vio con la CIN-II con un 42.26%.

El virus del papiloma humano, es un virus DNA, del que se han descrito más de 50 variedades, de las cuales están relacionadas con la ginecología los tipos 6, 11 y 31 que consideramos de bajo riesgo, y los tipos 16, 18, 33 y 35 que son de alto

riesgo, ya que son los tipos 16 y 18 los que más se han implicado con el carcinoma de cérvix (140).

Respecto a la oncogenicidad del VPH, se han emitido varias teorías, así como datos de base epidemiológica y retrospectivas. De acuerdo con ello podemos citar las siguientes consideraciones (6):

- en frotis citológicos y tomas de biopsia revisadas retrospectivamente se encontraron señales de infección por VPH.

- comparando casos y controles, la coexistencia de ambos, VPH y neoplasia cervical ha sido siete veces mayor para mujeres con diferentes grados de displasia o carcinoma de cérvix.

- Se han detectado casos de condilomas preexistentes que han evolucionado progresivamente a la malignidad.

- al realizar perfiles epidemiológicos de mujeres con infección por VPH y mujeres con cáncer de cuello uterino han aparecido muchos rasgos similares.

- relación en el tiempo entre la edad de aparición de la infección por VPH y posteriormente en la que ha aparecido la neoplasia cervical.

- se han podido detectar mitosis atípicas en algunas condilomas vulgares, con un porcentaje de evolución progresiva hacia displasia en éstos casos del 10%.

- con las pruebas inmunológicas se han podido detectar anticuerpos IgG específicos en algunas mujeres infectadas con el VPH; así se han observado en un 93% de las que padecían carcinoma de cérvix y en un 60% de las diagnosticadas de neoplasia cervical intraepitelial, en tanto que en el grupo control de mujeres sexualmente activas sólo fue positivo en un 6.6% y en un 15% en aquellas mujeres que tenían cáncer genital pero no ubicado en cérvix.

- recientes estudios de experimentación animal han conseguido reproducir la transformación maligna celular en cultivos de tejidos, mediante VPH procedente de animales.

En relación con esto, la historia natural de la neoplasia cervical en conjunto con el VPH la podríamos describir como sigue: el VPH se establece sobre un epitelio normal, lo cual va a provocar los cambios preneoplásicos que finalmente van a concluir en la neoplasia cervical o el carcinoma invasor en última instancia.

Pero quizás lo más interesante sería averiguar el mecanismo exacto según el cual el VPH favorece la transformación neoplásica, así como el papel en el control

de los genes víricos, de la replicación en los coilocitos o células diana del papovavirus, que aún no está clarificado.

Bosch y cols. (1) en la revisión de una serie de casos en relación con la asociación infección por VPH-carcinoma cervical habiendo empleado técnicas de hibridización para detectar la presencia de DNA del VPH, encuentran que hay prevalencia de infección por VPH de los tipos 6, 11, 16 o 18 en grupos de diez o más mujeres con neoplasia de cuello uterino. Resumiendo los resultados de todos ellos, se llegaron a las siguientes conclusiones:

- en cada uno de los estudios se encontró que las muestras de tejido conteniendo DNA del VPH de los tipos 16 y 18 eran más frecuentes entre mujeres con carcinoma de cérvix ya sea "in situ" o invasor, que en las que no tenían patología.

- la presencia de VPH tipos 6 y 11 fue escasa entre las lesiones de cáncer de cuello uterino, aunque se detectó un discreto incremento de frecuencia en las lesiones del tipo CIN.

- la frecuencia del DNA del VPH independientemente del tipo era variable según el grupo de lesiones analizadas.

- las tasas de prevalencia de VPH tipos 16 y 18 aumentaban a medida que progresaba el grado de la lesión.

- se ha visualizado cómo el DNA viral se integra en el DNA de las células que forman las lesiones avanzadas de las CIN III y el carcinoma invasivo.

Conclusiones todas ellas muy alentadoras en la ayuda para esclarecer el papel del VPH en la carcinogénesis, pero con las que hay que ser cauto al interpretarlas, pues no están libres de errores.

Habría que valorar la uniformidad de criterios a la hora de seleccionar el grupo control, o de calcular la prevalencia, o cómo se han clasificado a los casos y a los controles, cuáles han sido los métodos para la recogida de muestras cervicales, incluso qué métodos de hibridización se han empleado y finalmente cuál ha sido el análisis estadístico de los datos.

Mitchell y cols. (141) evalúan prospectivamente el riesgo de cáncer cervical en aquellos casos en los que se había evidenciado citológicamente infección por VPH. El total obtenido fue de 846, de los cuales, durante los seis años siguientes, desarrollaron cáncer de cérvix "in situ" treinta de ellas, cuando la incidencia esperada para la población general era de 1.9 con un riesgo relativo de 15.6, el cual se elevó a 38.7 en mujeres menores de 25 años a las que previamente se había

diagnosticado de infección por virus del papiloma humano. Otras 50 mujeres mostraron evidencia citológica de displasia aunque no se practicó biopsia confirmatoria y en ningún caso se diagnosticó carcinoma invasivo.

Saiz-Pardo Rubio y cols. (142) en una revisión de 34.932 colposcopias encuentran un total de 220 CIN, de las cuales veinte y tres estaban asociadas a infección por virus del papiloma humano. Repartido por lesiones, aparece que el 39 por 100 de las displasias estaban asociadas a un condiloma y sólo un 5.26% lo hacen a carcinoma "in situ". Según las displasias fueran leves, moderadas o graves los porcentajes encontrados fueron respectivamente 2.89%, 13.69% y 22.50%.

De todo ello se deduce que la mayoría de las conclusiones apuntan a una asociación directa VPH-carcinoma de cérvix uterino, aunque son necesarias más pruebas epidemiológicas concluyentes. Es más, Syrjanen (143) revisando la epidemiología de las infecciones por VPH y su asociación con el carcinoma de cérvix, refiere que parece probable que en países donde existen programas de screening eficaces, la alta prevalencia de infección por VPH no se traduce necesariamente en un incremento de la prevalencia del carcinoma cervical invasivo.

A pesar del papel prioritario que se ha atribuido a los agentes víricos (VHS-II y VPH), otros agentes infecciosos se han implicado en la oncogénesis cervical. Así hace más de cincuenta años, que se describió una relación entre sífilis y carcinoma



cervical (1). Los estudios que han intentado evaluar si ha habido exposición anterior a enfermedades de transmisión sexual (E.T.S.) han encontrado resultados discordantes. Es el caso de un estudio realizado en Italia por La Vecchia y cols. (100) los cuales encuentran una asociación significativa entre infecciones por trichomonas vaginalis y *Candida albicans* y lesiones de CIN, asociación ésta que no se pudo constatar sin embargo en los casos de cáncer invasivo. Por su parte, Brinton y cols. (101) realizaron un extenso estudio de casos y controles de cáncer invasivo en EE.UU no encontrando asociación alguna entre éste e infecciones genitales previas. Schachter y cols. (144) tratan de implicar a la *Chlamydia trachomatis* con el carcinoma cervical. Según los resultados obtenidos mediante serología acerca de la exposición a infección genital se ha comprobado mayor riesgo de neoplasia cervical para aquellas mujeres positivas para los anticuerpos anticlamydias, aún después de haber ajustado por raza, estado civil, paridad, número de parejas sexuales y presencia o ausencia de enfermedades venéreas previas. Esta asociación ha sido igualmente definida por Meisels (145) y Arcos de la Plaza y cols. (146) los cuales han detectado incidencia del 14.8% de *Chlamydia* en mujeres que presentaban lesiones preneoplásicas o neoplásicas, en tanto que sólo se pudo detectar en un 4.9% de la población general (6, 89).

Una teoría relacionada con los agentes de transmisión sexual es la propuesta por Zur Hausen (147) que considera las infecciones de repetición como cofactor en la carcinogénesis cervical. Así, describe cierta progresión en las colpitis recidivantes

pasando de la inespecificidad a la aparición de gérmenes específicos que podrían ser: Gardnerella, micosis-trichomonas, clamydias y por último VPH. Aunque no se puede asegurar que tales infecciones inespecíficas deban aparecer previamente antes que la infección por VPH, si podemos sugerir que tal infección subclínica por VPH pueda haber estado precedida por infecciones que nos pasaron desapercibidas o no concedimos mucho valor (3, 6, 90, 92, 94, 96, 114).

En definitiva, la mayoría de los agentes conocidos de transmisión sexual se han relacionado en mayor o menor grado con el cáncer de cuello uterino, por lo cual podría considerarse a éste como una enfermedad de transmisión sexual, al igual que la sífilis, tricomoniasis, gonococia, la infección por clamydia, citomegalovirus, micoplasmas, herpes y VPH.

No se puede atribuir un poder real ni determinado a cada uno de éstos agentes en la oncogénesis cervical, ya que quizás tales asociaciones no sean más que un reflejo de determinados comportamientos sexuales y/o atributos socioculturales. Sin embargo, si se ha podido constatar con mayor fiabilidad una asociación significativa entre la aparición de condilomas por VPH y el cáncer de cuello uterino (R.R. = 9.07) (102), por lo que éstas pacientes deben de considerarse como grupo de alto riesgo para el desarrollo de carcinoma cervical.

## **7.- Contraceptivos orales**

El rol que la contracepción oral parece desempeñar en la etiopatogenia del carcinoma cervical ha permitido que se pongan en marcha numerosas investigaciones epidemiológicas llegándose a su vez a resultados conflictivos.

En algunas ocasiones, se han detectado entre las usuarias habituales de anticonceptivos lesiones del tipo de adenosis cervicales y pólipos adenomatosos similares a los que ocurren en el embarazo (148, 149, 150) que por lo general regresan con el cese de ingesta de los mismos. Aunque macroscópicamente el aspecto de las lesiones es de malignidad, tras su examen histológico se observa tejido glandular benigno.

Tal como hemos referido a lo largo de éste trabajo, y según la "teoría de la progresión" el carcinoma invasor se presenta como paso final de una cadena en la que la displasia se origina a partir de la metaplasia escamosa, el carcinoma "in situ" a partir de la displasia, y el carcinoma invasor proviene del carcinoma "in situ". A pesar de que la metaplasia escamosa es considerada un proceso normal en respuesta a cambios endocrinos endógenos (151), parece que su exposición a potenciales agentes carcinógenos durante fases como la menarquia y la adolescencia en las que se registra un incremento de la actividad metaplásica normal, podría favorecer el desarrollo de displasia y en última instancia, del carcinoma "in situ", que no se

registra durante fase de inactividad metaplásica. En relación con ello, hay que hacer mención a que son numerosos los estudios que defienden la idea de que los anticonceptivos orales podrían aumentar la actividad metaplásica escamosa (92, 152, 153, 154, 155).

Los aspectos de la teoría de la progresión en la etiopatogenia de la displasia, del carcinoma "in situ" y del carcinoma invasor del cuello uterino no debemos olvidarlos a la hora de hacer balance sobre los probables efectos que a los anticonceptivos de administración oral se les ha atribuido, ya que en general la mayoría de los estudios están centrados en lesiones de displasia o carcinoma "in situ", pero no hay muchas referencias respecto al carcinoma invasor.

Los primeros trabajos llevados a cabo sobre los contraceptivos orales como factor de riesgo para el carcinoma cervical fracasaron en el intento, tanto los estudios de casos-control, como los de cohortes, incluso un estudio aleatorio controlado. Posteriormente se ha seguido investigando en éste campo, y tanto los estudios casos-control (97, 156) como otros prospectivos han coincidido en que las mujeres que consumen la "píldora" durante mucho tiempo están expuestas a mayor riesgo (92, 94, 139, 157, 158). Diversos estudios han intentado establecer una relación directa entre el uso de ACO y el mayor riesgo de padecer infección por VPH, factores ambos relacionados en la carcinogénesis cervical, sin que se hayan tomado decisiones concretas. De nuevo hay que decir que éstos resultados son en

cierto modo cuestionables ya que el consumo de anticonceptivos orales se halla íntimamente ligado a otras variables tal cual son el número de parejas sexuales de la mujer y del marido, la edad del primer coito... A ello habría que añadir que la mayoría de los estudios están referidos a lesiones preinvasivas por su parte difícil de clasificar, por un lado, y por el otro, la mayor frecuencia de realización de frotis cervicales en usuarias de contraceptivos. En dos estudios en los que se tuvo en cuenta diversos aspectos sobre la conducta sexual se vió que el riesgo aumentado de padecer carcinoma cervical persistía en las mujeres consumidoras de anticonceptivos orales durante períodos de tiempo prolongados.

Recientemente se han realizado estudios en los que el grupo de casos lo constituían mujeres con histología positiva para el carcinoma invasivo (159, 160). En ellos se apreció un aumento del riesgo para el consumo de anticonceptivos orales (AO), detectándose primero un efecto directo dosis-respuesta.

Resultados igualmente positivos se han extraído de estudios de cohortes, aunque no todos han obtenido asociación estadísticamente significativa. En un estudio prospectivo que actualmente llevan a cabo Vessey y cols. (161) constatan un aumento de riesgo para padecer cáncer cervical en las consumidoras de ACO y que está en relación directa con la duración del uso de la píldora; así la incidencia de neoplasia cervical (preinvasiva e invasiva) se elevó de 0.9/1000 mujeres año en las que habían consumido ACO durante dos años a 2.2/1000 mujeres año para

aquellas que tenían más de ocho años de uso. Es interesante reseñar que los trece casos de cáncer invasivo que se diagnosticaron aparecieron en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales, y de ellas, nueve llevaban tomándolos más de seis años. Conclusiones semejantes obtuvieron Adolsek y cols. (162) en un estudio prospectivo donde todos los casos de carcinomas invasivos se detectaron en consumidoras habituales de píldora. En ninguno de los trabajos comentados se pudo hacer un ajuste preciso para eludir las posibles variables confundidoras aunque Vessey y cols. (161) no encontraron diferencias en cuanto a comportamiento sexual se refiere en usuarias de anticonceptivos orales cuando las comparó con un grupo de usuarias de DIU.

En 1986 se realizó un estudio caso-control multicéntrico en el cual se evidenció nuevamente la relación píldora y cáncer invasor aún después de controlar variables de confusión como la actividad sexual e historia de screenig, y se encontró un riesgo relativo ajustado de 1.2 asociado con el no uso de contraceptivos orales, mientras que el riesgo se elevó a 1.5 en las usuarias de anticonceptivos orales en un tiempo superior a cinco años.

A pesar de las numerosas evidencias a favor del papel de los anticonceptivos orales como factor de riesgo en la carcinogénesis cervical, no se sabe con exactitud cual es el mecanismo de acción. En principio se ha implicado a los estrógenos basándose en parte en la relación descrita entre exposición trasplacentaria al dietil-

etil-bestrol y la posterior aparición de adenocarcinoma de células claras de vagina y de cérvix, y que parece también podría extenderse a carcinomas "in situ" de células escamosas de cérvix.

Por otra parte, se han descrito receptores hormonales en el tejido cervical que parecen estar sometidos a cambios proliferativos a consecuencia del uso de contraceptivos orales. En este sentido, Vessey y cols. (161) intentan relacionar la neoplasia cervical con algún estrógeno o gestágeno específico, con alguna dosis particular de estrógenos, o con alguna rama determinada de contracepción oral, para lo que comparan las píldoras usadas por mujeres afectadas de neoplasia cervical con las que consumen las mujeres sanas, sin que hayan llegado a ningún resultado significativo. Sin embargo, es interesante mencionar que una alta proporción de los contraceptivos orales usados en nuestro medio están relacionados con productos cuya concentración de estrógenos es igual o superior a 50 microgramos. Por tanto, más estudios epidemiológicos bien diseñados son necesarios para hacer un evaluación exacta del efecto carcinogénico de los contraceptivos orales.

De lo que aquí se ha expuesto se deduce que, el riesgo de padecer displasia cervical y carcinoma "in situ" en las usuarias de contraceptivos orales se incrementa en aquellos casos de uso prolongado y cuando coexisten otros factores predisponentes. Sin embargo no hay estudios definitivos que ajusten el consumo de anticonceptivos orales a variables tales como la edad del primer coito o el número

de compañeros sexuales. Parece que el empleo de variables tales como la categoría socioeconómica, el estado marital y la paridad para intentar suprimir indirectamente el influjo de probables variables confundidoras entre el uso de contraceptivos orales y el comportamiento sexual es insuficiente. Referente al papel de los estrógenos y su relación con el carcinoma invasor de cuello uterino no existen datos suficientemente fiables.

El estudio "definitivo" entre neoplasia cervical y el consumo de contraceptivos orales es imposible prácticamente y se ve obstaculizado principalmente por tres razones: la primera se refiere al sesgo que se introduce al realizarse más citologías de control o un screening más exhaustivo entre las consumidoras habituales de ACO que entre las no consumidoras, problema éste que sólo podría ser solventado estableciendo previamente esquemas fijos de screening; la segunda estriba en la dificultad que aparece para obtener información válida acerca de los importantes factores de confusión y por último, la constante atención prestada para remediar dichas dificultades introduce nuevos sesgos.

## **8.- Otros métodos anticonceptivos**

En el polo opuesto a lo que se ha referido sobre la contracepción hormonal, a los métodos de barrera se le ha querido adjudicar un discreto efecto protector



basándose en la menor incidencia de neoplasia cervical en las usuarias de diafragma, lo cual si recordamos la teoría anteriormente expuesta acerca de la neoplasia cervical como una enfermedad de transmisión sexual se podría relacionar con una obstaculización de dichos métodos de barrera para los agentes infecciosos transmisibles. Sin embargo, no hay estudios definitivos sobre ello.

Matorras et al (102) comparando las características sexuales de 96 pacientes con cáncer de cuello uterino a las de un grupo control de 100 mujeres encontraron que en el grupo neoplásico el porcentaje de mujeres que habían empleado principalmente medios anticonceptivos de barrera (preservativos sobre todo) fue menor (2.1 por 100) que en el grupo control (16 por 100) ( $Z=3.5$  y  $p<0.001$ ). El riesgo relativo fue de 0.11 con IC de 0.03-0.44, resultados similares a los obtenidos por Barten (157) y otros (92, 93, 163).

Aún más convincentes son los resultados obtenidos a partir de un estudio llevado a cabo en Inglaterra en el que la tasa de incidencia de neoplasia cervical más baja se obtuvo para mujeres que habitualmente empleaban el diafragma (0.17 por 1000 mujeres/año) y la más alta para las usuarias de contraceptivos orales (0.95 por 1000 mujeres/año); para el DIU se obtuvieron valores de 0.87 por 1000 mujeres/año. En éste estudio se tuvieron en cuenta los posibles factores de riesgo de confusión por lo que se llegó a la conclusión de que el diafragma al igual que el preservativo podrían proteger al cérvix del contacto directo con potenciales

carcinógenos presentes en el fluido seminal. En Los Angeles se realizó un estudio exhaustivo entre mujeres con carcinoma invasivo, y tras el ajuste de variables se le atribuyó igualmente un efecto protector a la anticoncepción de barrera, siendo éste más acusado para las espumas, cremas o geles anticonceptivos seguido de la utilización del preservativo (1).

No son muchos los estudios realizados acerca de la probable relación entre las usuarias del DIU y las neoplasias cervicales, aunque la mayoría coincide en que no hay evidencia clara de riesgo aumentado (161).

En un estudio caso-control se encontró que la elevada frecuencia de duchas vaginales podría estar ligada a un aumento en el riesgo de padecer carcinoma de cuello uterino, lo cual se ha tratado de relacionar con una disminución del pH vaginal y la consiguiente destrucción de flora vaginal protectora que permitiría el desarrollo de otros agentes patógenos (74).

Por último, se ha intentado atribuir un hipotético papel protector para el desarrollo de carcinoma cervical a la vasectomía. Se han realizado algunos experimentos con animales, sin embargo los estudios epidemiológicos han sido inconsistentes.

## 9. Inmunosupresión

Se ha intentado relacionar la inmunosupresión como factor o mejor, como cofactor oncogénico en relación al cáncer de cérvix, aunque no está claro si es por su mayor asociación a infecciones genitales por VPH y VHS-2, o por acción propia. Hay autores (164), para los que el papel de la inmunosupresión recae fundamentalmente sobre las células de Langerhans, y la función de éstas. Estas células, derivadas probablemente del mesodermo, predominan en la periferia de la zona de transformación, formando parte del MALT (mucosa associated lymphoid tissue).

Las teorías actuales abogan a favor de que el VPH y el VHS-2 provocan una disminución de las células de Langerhans y por tanto de su capacidad inmunitaria, a lo que habría que añadir mayor vulnerabilidad de éstas células en la adolescencia (6), así como la acción sinérgica de otros cofactores como el tabaco, el uso de anticonceptivos orales, otras infecciones, etc. (164).

En ésta línea, Bosch et al (1) defienden que la inmunosupresión, independientemente de su causa (primaria o secundaria a tratamientos médicos) favorece el riesgo de infecciones virales (165, 166), y en última instancia de enfermedades neoplásicas (167, 168). Se ha investigado principalmente en tres grupos de pacientes:

a) Pacientes con trasplante renal. Se ha apreciado un aumento de la frecuencia para la mayoría de las neoplasias, y concretamente para el carcinoma cervical se ha obtenido un R.R.: 4.7, IC: 95%, 1.9-9.7. Halpert et al (169) siguiendo mujeres con trasplante renal encontraron evidencia de infección por VPH en 17.5% y de CIN en el 9.5%, lo que está de acuerdo con los resultados de otros autores (166, 169, 170, 171). No hay que sobrevalorar estos hallazgos pues no hay que olvidar que por tratarse de pacientes inmunosuprimidos la vigilancia y cuidados médicos son más estrictos, lo que podría aumentar el número de citologías realizadas.

b) Pacientes con cáncer: la mayor predisposición para neoplasias se relaciona con la inmunosupresión "per se" de la enfermedad, la provocada por agentes quimioterápicos del tratamiento, o por combinación de varios de ellos. En una cohorte de pacientes con enfermedad de Hodgkin (172) sometidos a radioterapia se encontró un R.R. de 2.1 con  $p < 0.001$  para el cáncer de cérvix, pero no hay estudios concluyentes al respecto.

c) Mujeres embarazadas: el embarazo se considera un período natural transitorio de inmunosupresión. En algunos estudios de casos-contróles (100, 101) se ha constatado un riesgo significativo de cáncer cervical al aumentar el número de embarazos.

En suma, podría hablarse de un riesgo mayor de cáncer cervical en mujeres inmunodeprimidas, que a su vez podría relacionarse entre otros factores, con infecciones virales, sobre todo, por VPH y VHS-2.

## **10.- Tabaco**

La hipótesis de que el fumar cigarrillos podría estar relacionado con la aparición de carcinoma cervical fue enunciada por primera vez por Winkelstein (173), quién la basó en:

- la incidencia del cáncer cervical seguía la misma distribución que la de otro tipo de cánceres que estaban directamente relacionados con el tabaquismo.

- asociación directa cáncer escamoso-hábito de fumar.

Numerosos estudios han apoyado éstas hipótesis, encontrándonos con algunos estudios de casos y controles por ejemplo que han detectado mayor número de displasias entre fumadoras, sobre todo, si éstas lo hacían habitualmente y desde hace mucho tiempo y no sólo referido a lesiones preinvasivas sino también para las invasivas. Hay que revisar tales datos con cautela, ya que por las connotaciones que el tabaquismo trae implícitas los resultados podrían estar sesgados por variables

confundidoras como podrían ser los hábitos sexuales u otros factores de riesgo (174,175, 176, 177, 178, 179). De la misma manera, podrían alterarse los resultados si no tenemos en cuenta el tamaño de la muestra, los métodos y criterios para incluir a los casos, ya que hay quien incluye sólo los casos invasivos, otros se basan en muertes por estadios avanzados, o en lesiones preinvasivas, o en ambas.

Resumiendo algunos estudios recientes de casos y controles en los que se tomó en cuenta algunas de las variables confundidoras, se apreció un aumento significativo del riesgo para mujeres fumadoras, aunque éste era menor tras ajustarlo a la edad del primer coito y al número de parejas sexuales, observándose en dos de ellas una relación directa dosis-respuesta (174, 180). En otros estudios se ha llegado a conclusiones similares (6, 30, 85, 89, 94, 96, 104, 119, 135, 157, 181, 182, 183, 184). Asimismo, en diversos estudios de cohortes también se ha observado ésta asociación cáncer cervical-tabaquismo (1).

Como queda aquí reflejado, son numerosos los estudios que apoyan la relación causal entre el tabaco y el carcinoma epidermoide de cérvix, sin embargo, los eventos biológicos permanecen indefinidos. Investigaciones recientes (185, 186, 187) han detectado cotinina, nicotina y al parecer otras sustancias del humo del cigarrillo con potencial actividad mutagénica en el moco cervical de mujeres con hábitos tabáquicos, lo cual habla en favor de un efecto carcinogénico directo.

Por último decir, que al hábito de fumar se le ha atribuido un posible efecto inmunosupresor que podría favorecer la anteriormente citada actividad oncogénica de los diferentes agentes infecciosos, o de los anticonceptivos orales que comentaremos a continuación. Aunque son necesarios más estudios para clarificar los mecanismos de acción propuestos.

En primer lugar, nos referimos a los antecedentes oncológicos familiares, donde si bien los pacientes con cáncer cervical tenían con más frecuencia el antecedente familiar de neoplasia ginecológica (10.4 por 100 frente a 2 por 100) las diferencias carecieron de significado estadístico (102). Tampoco existían antecedentes neoplásicos personales en el 97 por 100 de las pacientes del grupo de control (102).

Harris y cols. (97) en su estudio sobre las características de las mujeres con displasia o carcinoma "in situ" cervical no encontraron relación directa entre el consumo de alcohol y el riesgo de anormalidades cervicales. Tampoco Licciardone y cols. (184) encontraron asociación entre el consumo de alcohol y el cáncer cervical invasivo. Se apreció una notable excepción para la displasia severa, donde una tendencia lineal significativa fue observada a medida que aumentaba el consumo. Sin embargo, tal tendencia no permaneció significativa tras ajustar según el número de parejas sexuales (la media de la tendencia lineal se redujo de 2.1 a 1.1).

## **PLANTEAMIENTO DEL TEMA**



En 1966 Naguib (51) demuestra por primera vez una asociación estadística entre tabaco y cáncer de cérvix. Posteriormente, varios estudios de casos y controles han referido mayor número de neoplasias cervicales entre fumadoras. Sin embargo, la asociación se cuestionó a partir de que podría simplemente ser un reflejo de variables de confusión tales como variables sexuales u otros factores de riesgo. Se han publicado nueve estudios de casos y controles en los que se tuvieron en cuenta las variables de confusión potenciales más relevantes. En estos estudios se observó que, aunque fumar estaba correlacionado con las dos variables sexuales claves (edad del primer coito y número de parejas sexuales), el riesgo seguía aumentando significativamente, aunque en grado menor, después de que se ajustara por estas variables.

Varios estudios de cohortes han dado como positiva la asociación entre el cáncer cervical y el fumar cigarrillos (188, 189, 190), pero sólo uno de estos estudios controló parcialmente las variables de confusión ajustando por la edad, el nivel socioeconómico, la edad en el primer matrimonio y el uso de anticonceptivos orales.

Todo esto nos parece que justifica adecuadamente la pertinencia de un estudio de los factores de riesgo del cáncer de cérvix "in situ" en nuestro medio.

Basándonos en lo anteriormente expuesto, los objetivos que nos hemos propuesto son los siguientes:

- 1.- Identificar los factores de riesgo del cáncer de cérvix en nuestro medio.
- 2.- Cuantificar la magnitud del riesgo de dichos factores.
- 3.- Analizar los efectos de confusión entre los distintos factores de riesgo.
- 4.- Analizar los efectos de interacción entre los distintos factores de riesgo.

## **MATERIAL Y METODOS**



## **A. DISEÑO GENERAL**

El diseño de este trabajo es el de un estudio de casos y controles. En dichos estudios se identifica a un grupo de personas que presentan una enfermedad específica objeto del estudio (casos, v.g. carcinomas "in situ" de cérvix) y a un grupo de personas comparables que no presenten dicha enfermedad (controles), estudiándose la prevalencia de las hipotéticas variables de exposición causal en ambos grupos.

En estos estudios no sólo se pretende conocer la prevalencia de exposición de los hipotéticos factores causales en casos y controles, sino también recoger la información que confirme en cada individuo:

- el estatus de enfermedad
  
- el estatus de exposición a diversos factores y la duración de dicha exposición, como por ejemplo en el tabaco
  
- la presencia hipotética de variables que analizadas conjuntamente puedan llevar a confusión e interacción.

## **B. DEFINICION DE CASOS Y CONTROLES**

### **B.1. Casos**

En este estudio se incluyen todos los casos incidentes de cáncer de cérvix uterino "in situ" de células escamosas, confirmados por histología e identificados a partir del registro de citología de los Centros "Colectivo de Salud Speculum", "Centro Municipal de San Juan de Aznalfarache" y otros, dentro del período 1985-1997.

### **B.2. Controles**

La elección del grupo control es una de las decisiones más importantes que cabe adoptar en la etapa de diseño. La regla de oro es elegir un grupo control cuya frecuencia de exposición a los hipotéticos factores causales, fuera la que encontraríamos entre los casos si no existiese asociación causal entre una determinada variable de exposición y la enfermedad. Naturalmente, si no existe dicha asociación causal, la prevalencia del hipotético factor etiológico será muy parecida en ambos grupos y la medida de asociación será nula. De ello se deduce que todos los esfuerzos deben ir encaminados a elegir un grupo testigo lo más

comparable posible al de casos, excepto, naturalmente, en lo que concierne al estatus de enfermedad.

En nuestro caso, siguiendo a Gili y cols.(191), los controles se identificaron a partir del mismo listado de citología que los casos. Cuando se detectaba un caso de carcinoma "in situ" en el registro de citología, se esperaba a que este caso fuese confirmado por biopsia (así minimizamos el número de personas entrevistadas que pudieran no ser utilizadas, ya que al obtener el diagnóstico biópsico, el caso sospechado puede ser reclasificado) y, una vez confirmado, se revisaba el listado de citología del cual surgió el caso, eligiéndose cuatro mujeres control cuyos criterios de selección fueron: números de citología anteriores o posteriores al del caso y citología de cérvix no sugestiva de displasia o carcinoma.

Se fijó como límite de edad los 75 años. Por ello, todo caso identificado que tenga una edad superior a ésta es excluido del estudio.

## **C. DETERMINACION DE LA EXPOSICION A FACTORES DE RIESGO**

El instrumento que utilizamos para medir las variables sometidas a estudio fue el cuestionario. Como se comentó anteriormente, el cuestionario fue rellenado a través de la entrevista personal con el sujeto, realizado por su ginecólogo correspondiente. El formato de cuestionario utilizado aparece representado en el Anexo I, y en él se recogían 24 ítems. La descripción de las variables y la escala utilizada en su medición es la siguiente:

1. **Estatus de enfermedad:** Se clasificaron como casos las mujeres que cumplían los criterios definidos en la sección B.1., y se catalogaron como controles las mujeres que cumplían las mujeres definidos en la sección B.2.
2. **Edad:** Se registra la edad en el momento del diagnóstico y en años cumplidos (la edad para el último cumpleaños).
3. **Estado Civil:** Esta variable estaba integrada por cuatro categorías:
  - a) Soltera: Persona que vive sola y no está vinculada ni ha estado en el pasado por ningún contrato civil o religioso.

b) Casada: Si existe con un varón un contrato de matrimonio de tipo civil o religioso. Además la pareja debe existir como tal de hecho. En este apartado también se incluye la convivencia sin vínculo legal, si existe vida en común entre la mujer y un varón sin contrato de cualquier tipo.

c) Separada: Persona que vive sola y que en algún momento de su vida ha estado casada y cuya unión en este momento está rota de hecho, sin que tenga que existir una separación legal. En este apartado también se incluyen a las divorciadas o personas que viven solas y que en algún momento de su vida han estado casadas.

d) Viuda: Persona que vive sola y que en algún momento de su vida ha tenido pareja pero ésta falleció.

4. **Nivel de educación:** En este ítem se interrogaba a la mujer por el nivel de educación que había alcanzado hasta el momento actual. Esta variable se subdividió en seis categorías:

a) Sin estudios: personas que no saben leer ni escribir.



- b) Estudios primarios: personas que estudiaron algunos años de Educación Básica, pero no la completaron.
- c) Graduado escolar: personas que poseen Certificado de Estudios Primarios, han estudiado de seis a ocho años.
- d) Formación Profesional
- e) Bachillerato Superior
- f) Estudios Superiores: estudios universitarios de grado medio o superior, es decir, Diplomaturas y Licenciaturas.

**5 y 6. Profesión y Ocupación actual:** Para estas dos variables se utiliza la clasificación establecida en ocho categorías diferentes que aparecen reflejadas en el Anexo II. Se intenta detallar al máximo los aspectos relacionados con su profesión y ocupación referidos a: clase de negocio, industria u organización en la que trabaja, nivel de responsabilidad que implica su cargo, etc.

**7. Ingresos:** La unidad de medida fueron los ingresos mensuales expresados en miles de pesetas. Las categorías de ingresos económicos eran:

- a) Menos de 100.000 pts.
- b) Entre 100.000 y 300.000 pts.
- c) Mas de 300.000 pts.

Al formular la pregunta relativa a los ingresos, el encuestador no demandaba la cuantía exacta de los ingresos mensuales, sino que pedía al interesado que él mismo se inscribiera en uno de los intervalos antes mencionados, en un intento de reducir la ingerencia en sus intereses privados, y mejorar de esta forma la clasificación de los sujetos.

**8. Estatus de fumadora:** Se establecieron cinco categorías:

- a) No fumadora: no haber fumado nunca.
- b) Fumadora Habitual: haber fumado todos los días durante 6 meses seguidos, aunque sea 1 cigarrillo al día, y seguir fumando actualmente.
- c) Exfumadora Habitual: no haber fumado ningún cigarrillo en los últimos seis meses, habiendo sido antes fumadora habitual.
- d) Fumadora Esporádica: no haber fumado nunca diariamente, ni aunque sea un sólo cigarrillo.
- e) Exfumadora Esporádica: no haber fumado ningún cigarrillo en los últimos seis meses, habiendo sido antes fumadora esporádica.

9. **Edad de inicio del consumo de tabaco:** esta variable recogía la edad de comienzo a fumar.
10. **Años de consumo de tabaco:** se anotaba el número de años que la mujer llevaba consumiendo tabaco.
11. **Consumo diario de tabaco:** esta variable se dividió en tres categorías:
- a) De 1 a 9 cigarrillos
  - b) De 10 a 19 cigarrillos
  - c) Más de 19 cigarrillos
- 12.- **Edad del primer coito**
- 13.- **Parejas sexuales:** Se considera el número de parejas con las que había mantenido una relación de tipo marital (relaciones frecuentes, por lo menos una vez al mes, por lo menos durante seis meses, independientemente de que vivieran o no en la misma casa y de que estuvieran o no casados legal o religiosamente).
- 14.- **Número de relaciones esporádicas:** se considera el número de parejas sexuales con las que ha tenido relación a lo largo de la vida, sin que

existiera con ellas una relación de tipo marital.

- 15.- **Media de relaciones sexuales al mes:** se preguntaba a la paciente sobre la media de relaciones sexuales que tenía en el momento de realizar la encuesta.
- 16.- **Utilización de método anticonceptivo:** sólo se recoge en este ítem si utilizaba o no algún método anticonceptivo en el momento de realizar el diagnóstico.
- 17.- **Tipo de método anticonceptivo:** se especifica aquí el método actual de anticoncepción utilizado.
- 18.- **Anticoncepción previa:** en este ítem se recogen los métodos anticonceptivos utilizados con anterioridad al actual.
- 19.- **Anticonceptivos orales:** se crea un apartado específico en el caso de los anticonceptivos orales, y se recoge el tiempo de consumo en años.
- 20.- **Enfermedades de transmisión sexual:** se preguntaba específicamente por el padecimiento previo de:

- a) Verrugas o condilomas
- b) Herpes genital
- c) Gonorrea
- d) Sífilis
- e) Hongos
- f) Tricomonas
- g) Cocos y/o gardnerellas
- h) otras

**21.- Enfermedades de transmisión sexual de la/s pareja/s:** se interroga sobre los mismos apartados de la variable anterior.

**22.- Embarazos:** se expresó el número de embarazos, independientemente de sus resultados.

**23.- Abortos:** se recoge el número de embarazos no llegados a términos, y se separó en dos categorías:

- a) Espontáneos
- b) Provocados

**24.- Hijos:** se recoge el número de hijos nacidos vivos.

## **D. TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral necesario fue calculado de acuerdo al procedimiento determinado por Schlesselmans (192) para un estudio de casos y controles. Los parámetros para dicho cálculo, utilizados en nuestro estudio son:

- 1.- Nivel de significancia del 0.05 (error tipo I).
- 2.- Potencia del estudio del 0.80 para detectar una "odds ratio" (OR) significativa (error tipo II).
- 3.- Prevalencia de exposición al tabaco entre la población general de mujeres (un rango entre 20 y 50 por ciento, según diversos estudios) (193).
- 4.- Relación Caso:Control (1:4).
- 5.- El valor más bajo de OR que consideramos importante detectar (la tabla 1 incluye los tamaños de muestra necesarios para detectar una Odds Ratio entre 2,5 y 4, teniendo en cuenta varias prevalencias de exposición entre la población general).

A partir de dicha tabla podemos ver que un tamaño muestral de 32 casos y 128 controles es adecuado para detectar una OR de 3,5 para una prevalencia de factores de riesgo entre el 25-50%. Asociaciones significativas ( $p < 0.05$ ) para un factor de riesgo por encima o por debajo de dichos valores de exposición requiere o un mayor tamaño muestral o que la OR que queremos detectar sea mayor de 3,5.

## E. ANALISIS ESTADISTICO

### 1. Medida de la fuerza de la asociación

El interés principal de esta tesis se centra en valorar el efecto de la exposición a ciertas variables independientes en el riesgo de padecer un carcinoma "in situ" de cérvix. Para este fin, en los estudios de casos y controles, la razón de ventaja, (en inglés: "odds ratio", OR) es la medida más apropiada(196). La OR proporciona una estimación no sesgada del riesgo relativo a partir de los datos de un estudio de casos y controles(203) y su cálculo se hace a través de la fórmula:

EXPOSICION	CASOS	CONTROLES	TOTAL
SI	a	b	M <sub>1</sub>
NO	c	d	M <sub>2</sub>
TOTAL	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N

$$OR = a.b/c.d$$



## 2. Test de significación

Varios métodos se han propuesto como test de hipótesis, de todos ellos el más utilizado por su simplicidad en el cálculo es el método de Mantel y Haenszel

Su cálculo es por la fórmula:

$$\chi^2 = \frac{\{(a - E_{(a)}) - 1/2\}^2}{V_{(a)}}$$

Donde:

$a$  = número de casos expuestos.

$E_{(a)}$  = número esperado de casos expuestos si los totales marginales de la tabla se mantuvieran fijos.

$V_{(a)}$  = varianza del número de casos expuestos ( $a$ ) cuando los totales marginales de la tabla 2x2 se mantienen fijos.

Los valores  $E_{(a)}$  y  $V_{(a)}$  se calculan a través de las fórmulas:

$$E_{(a)} = \frac{N_1 M_1}{N_1}$$

$$V_{(a)} = \frac{(N_1 \cdot N_2) (M_1 \cdot M_2)}{N_1^2 (N_1 - 1)}$$

Este método tiene la ventaja de que la fórmula no resulta afectada cuando hay alguna casilla con frecuencia cero.

### **c. Intervalo de confianza (IC)**

Existen varios métodos para estimar el intervalo de confianza de la OR. Básicamente podemos dividir los procedimientos para el cálculo de los IC en dos grupos: métodos exactos y métodos aproximados. Los métodos para calcular exactamente el IC son extraordinariamente complicados y requieren un programa de ordenador. Los métodos aproximados por otra parte ofrecen una aproximación razonablemente buena a los calculados con los métodos exactos y son más fáciles de obtener.

Entre los métodos aproximados se encuentran, entre otros: el método de Cornfield, el método de Woolf, el método de Miettinen, y más recientemente el método descrito por Robins y cols.(205).

No existen diferencias apreciables entre los intervalos de confianza calculados por medio de estos diferentes métodos. Nosotros hemos utilizado el método de Miettinen que utiliza el valor de  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel para su cálculo.

#### **d. Análisis crudo**

El tratamiento inicial de los datos debe incluir, siguiendo la metodología descrita por Breslow y cols (206), una descripción de la distribución entre casos y controles de las diferentes variables incluidas en el estudio. En esta fase inicial es aconsejable describir también otros factores que puedan afectar la generalización de los resultados del estudio, tales como la edad, etc... El objetivo de esta descripción es que: "no se debe olvidar que los resultados referidos a la muestra estudiada y la generalización de estos resultados habitualmente dependen de argumentos no estadísticos".

El análisis crudo, también llamado simple, es decir, el que se realiza considerando únicamente la relación entre la enfermedad y la variable de exposición dicotomizada (expuesto, no expuesto) y sin tener en cuenta el efecto que otras variables extrañas pudieran tener en la relación exposición-enfermedad. No hay duda de que una detallada discusión de este análisis crudo es obligado por varios motivos, en primer lugar ayuda a decidir si determinadas variables realmente

afectan la relación exposición-enfermedad, comparando el efecto sin tener en cuenta tales variables (a través de un análisis estratificado, o métodos multivariados); en segundo lugar la comprensión de las relaciones individuales de cada una de las variables de exposición con la enfermedad, es un paso previo necesario para poder apreciar la totalidad de las relaciones exposición-enfermedad que se derivan del análisis estratificado.

En este análisis, en el cual se estudia cada factor de riesgo separadamente, los parámetros utilizados en la descripción serán diferentes dependiendo del tipo de variable estudiada. Para variables dicotómicas, la construcción de una tabla de doble entrada (exposición-estatus de enfermedad), la frecuencia de exposición entre controles, junto con una estimación del riesgo relativo (OR) y el correspondiente intervalo de confianza, proporciona un completo resumen de los datos.

Para variables cualitativas, tras seleccionar un punto de referencia que sirva para calcular el riesgo de los otros niveles con respecto al de referencia, se estima el riesgo relativo y su intervalo de confianza. Finalmente en las variables cuantitativas se puede proceder de dos formas, bien convertirlas en variables categóricas ordinales (estableciendo intervalos en la escala de medida), o bien, tratarlas como variables continuas. En este estadio inicial del análisis se emplea habitualmente la primera opción.

Un aspecto importante que hay que considerar en el proceso de elegir el agrupamiento de las diferentes categorías de las variables continuas, es el hecho de que el objetivo principal debe ser el mostrar el rango completo de variación del riesgo asociado con la variable en estudio, y también determinar el grado en el cual se puede demostrar un efecto dosis-respuesta.

Para conseguir dicho objetivo se han propuesto algunos principios generales:

- a) Una categoría pura de no-expuestos es el mejor punto de referencia si el número de sujetos es adecuado (por ejemplo más de cinco o diez sujetos en cada uno de los grupos de casos y controles).
- b) La dicotomización puede ocultar más información de la que descubre.
- c) La utilización de más de cinco o seis niveles de exposición rara vez añade información acerca de los datos. Para demostrar una tendencia del riesgo con la exposición habitualmente es suficiente con cinco categorías. Tres niveles son suficientes, si los datos son escasos, para demostrar un ligero incremento del efecto al incrementar la exposición.

En este sentido, cuando se consideró que la dicotomización de la variable no era aconsejable (apartado b), se siguieron los principios anteriormente mencionados (apartados a y c).

## **RESULTADOS**

## **A. DATOS SOCIO-DEMOGRAFICOS**

Las variables socio-demográficas analizadas han sido: edad, estado civil, nivel educativo, profesión, ocupación e ingresos.

### **A.1. Edad**

En las Tablas 3 y 4 podemos ver la distribución de casos y controles según los grupos de edad, así como las medidas de tendencia central y dispersión.

Al comparar la edad media de los casos y los controles vemos que no existe diferencia estadísticamente significativa ( $T= 1.02$ ,  $p= 0.30$ ) entre los casos (34.4 años,  $DS= 4.0$ ) y los controles (32,8 años,  $DS= 8.7$ ).

### **A.2. Estado civil**

Al analizar la distribución de casos y controles según estado civil no encontramos diferencia significativa entre ellos ( $\chi^2= 2.19$ ,  $p= 0.33$ ). (Tabla 5). Cabe destacar que el mayor número de casos y controles pertenecen a la categoría de mujeres casadas.



### **A.3. Nivel educativo**

En la Tabla 6 se muestra la distribución de casos y controles según el nivel educativo alcanzado, sin que encontremos diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ( $\chi^2= 1.8$ ,  $p= 0.76$ ).

En general, tanto en el grupo de casos como de controles el porcentaje más alto está englobado en el nivel de estudios primarios.

### **A.4. Profesión**

De las ocho categorías en las que se dividió esta variable, según figura en el material y métodos, sólo encontramos representadas en nuestros grupos de estudio cinco de ellas, cuya frecuencia y distribución porcentual aparecen recogidas en la Tabla 7.

El porcentaje más alto, tanto en los casos como en los controles, corresponde a las englobadas en la categoría de amas de casa, paradas, etc., y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio.

## **A.5. Ocupación**

En líneas generales esta variable coincide con la anterior, ya que habitualmente ocupan un puesto de trabajo acorde con su profesión. Al igual que ocurre con la anterior variable, el mayor porcentaje corresponde a amas de casa tanto en los casos como en los controles y tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8).

## **A.6. Ingresos**

Al analizar la distribución de casos y controles según los ingresos, se observa que no existe diferencia significativa ( $\chi^2= 1.24$ ,  $p= 0.53$ ) (Tabla 9). Sin embargo, también destacaremos aquí que el grupo más amplio tanto en los casos como en los controles se sitúa en un nivel medio, con unos ingresos mensuales que oscilan entre 100.000 y 300.000 pts.

## **B. DATOS SOBRE CONSUMO DE TABACO**

### **B.1. Estatus de fumadora**

Aunque se presentaron cinco categorías del estatus de fumadora (no fuma, fumadora habitual, exfumadora habitual, fumadora esporádica y exfumadora esporádica), para el análisis estadístico se agruparon las categorías de exfumadora habitual y exfumadora esporádica en una sola categoría denominada como "exfumadora", y las de fumadora habitual y fumadora esporádica también en una sola categoría de "fumadora", quedando por tanto tres grupos: no fuma, fumadora y exfumadora.

En la Tabla 10 se muestra la distribución de casos y controles según las tres categorías de estatus de fumadora, observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2= 17.06$ ,  $p= 0.0001$ ). Se aprecia un mayor porcentaje de fumadoras en el grupo de casos (81.3%) que en el de los controles (40.6%).

En la Tabla 11 se procedió a analizar las categorías iniciales de no fumadora y fumadora habitual, observándose también aquí una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2= 17.49$ ,  $p= 0.0002$ ). Al igual que en el caso anterior, existe un predominio de fumadora entre los casos y de no fumadoras en los controles.

## **B.2. Edad de inicio del consumo**

En las Tablas 12 y 13 se muestra la distribución de casos y controles según la edad de comienzo a fumar. Se han agrupado en cuatro categorías distintas que son: menor de 15 años, de 16 a 18 años, de 19 a 21 años y más de 21 años.

Tanto en los casos como en los controles esta variable presenta el porcentaje más alto en el grupo segundo, es decir, de 16 a 18 años. Al comparar los dos grupos de estudio no existe diferencia estadísticamente significativa.

## **B.3. Años de consumo de tabaco**

En el Gráfico 1 se muestra la distribución de casos y controles según los años de consumo en el grupo de fumadoras. Si analizamos dicho gráfico podemos comprobar que el grupo de controles se sitúa mayoritariamente en un consumo de tabaco inferior o igual a 15 años, mientras que la mayoría de los casos tienen un consumo de tabaco igual o superior a 11 años.

Si comparamos estadísticamente el grupo de casos y el de controles comprobamos que existe una diferencia significativa ( $t= 3.45$ ,  $p= 0.0008$ ).

#### **B.4. Consumo diario de cigarrillos**

En la Tabla 14 se muestra la distribución de casos y controles según el consumo medio de cigarrillos al día, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ( $\chi^2= 1.99$ ,  $p= 0.369$ ). En ambos grupos, alrededor del 50% tiene un consumo diario de 10 a 19 cigarrillos.

### **C. ACTIVIDAD SEXUAL**

#### **C.1. Edad del primer coito**

Tanto en el grupo de casos como en el de controles la media de edad de inicio de relaciones sexuales está alrededor de los 18 años.

Si categorizamos esta variable en grupos de: menos de 15 años, de 15 a 18, de 19 a 22 y más de 22 años, no se observan diferencias significativas entre los casos y los controles ( $t= 0.90$ ,  $p= 0.36$ ).

Sin embargo, si tenemos en cuenta que pueden considerarse relaciones

precoces las previas a los 18 años, dado que la precocidad en las relaciones se supone que es un factor de riesgo (77, 78), y dividimos ambos grupos en dos categorías: edad del primer coito antes de los 18 años y de los 18 años en adelante, una vez realizado el análisis estadístico, se comprueba que sí existen diferencias significativas entre ambos grupos de estudio ( $\chi^2 = 4.94$ ,  $p = 0.026$ ), con una O.R.(I.C. 95%)= 2.44 (1,02-5,83).

Los datos referidos en este apartado están recogidos en los Gráficos 2 y 3.

## **C.2. Número de parejas sexuales a lo largo de la vida**

En la Tabla 15 se muestra la distribución de casos y controles según esta variable, así como el análisis estadístico. Comprobamos que la media de parejas en los casos ( $\bar{x} = 2.5$ ) es superior a la de los controles ( $\bar{x} = 1.5$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $t = 2.44$ ,  $p = 0.01$ ).

La categorización de esta variable en distintos grupos se muestra en el Gráfico 4, en el que se puede apreciar que un mayor porcentaje de casos que de controles han tenido más de una pareja a lo largo de la vida.

### **C.3. Número de relaciones esporádicas**

Cuando comparamos los datos obtenidos en ambos grupos, no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $t= 1.55$ ,  $p= 0.11$ ), aunque cabe destacar que la media para los casos es de 3.8, con una desviación estándar de 8.5 y en cambio, para los controles la media es de 2.71, con una desviación de 4.9.

En el Gráfico 5 se muestra la distribución porcentual en casos y controles categorizada en seis grupos diferentes: ninguna relación esporádica, de 1 a 5, de 6 a 10, de 11 a 15, de 16 a 20 y más de 20.

### **C.4. Media de relaciones sexuales al mes**

La frecuencia de relaciones al mes se refleja en la Tabla 16, y de sus datos se desprende que hay una diferencia significativa ( $t= 2.48$ ,  $p= 0,01$ ) entre casos ( $\bar{x} = 14.4$ ) y controles ( $\bar{x} = 11.2$ ).

Al categorizar la variable en diferentes grupos (Gráfico 6) observamos que a partir 8 relaciones sexuales al mes predomina el porcentaje de casos sobre el de controles, mientras que por debajo de ese número el predominio corresponde a los controles.

## **D. ANTICONCEPCION**

### **D.1. Método anticonceptivo actual**

Según la utilización o no de algún método anticonceptivo en la actualidad, sin especificar, no existen diferencias significativas entre casos y controles (Valor de p para 2 colas: 0.467) (Gráfico 7).

### **D.2. Tipo de método anticonceptivo actual**

Los métodos anticonceptivos utilizados actualmente tanto por los casos como por los controles son el preservativo, D.I.U. o los anticonceptivos orales, siendo de ellos el más frecuente en ambos grupos (alrededor de un 70%) el dispositivo intrauterino.

El análisis de estos datos no refleja diferencias significativas entre casos y controles ( $\chi^2= 0.03$ ,  $p= 0.68$ ) y su distribución se muestra en la Tabla 17.



### **D.3. Anticoncepción previa**

Además del método utilizado en la actualidad, se valora, tanto en los casos como en los controles, el método o métodos usados anteriormente.

Al analizar estadísticamente los diferentes métodos anticonceptivos utilizados con anterioridad, con ninguno de ellos se observan diferencias significativas entre casos y controles (Tablas 18, 19, 20, 21) salvo con el consumo de anticonceptivos orales ( $\chi^2= 16.6$ ,  $p= 0.00004$ ) (Tabla 22). El 75% de los casos los ha utilizado, frente a un 39,4% de los controles (O.R. (I.C. 95%) = 5.59 (2.14-15)).

Dentro de esta variable se han recogido también los años de consumo de A.C.O. Su frecuencia y distribución porcentual están reflejadas en la Tabla 23 y Gráfico 8. Las consumidoras se han agrupado en tres categorías diferentes: menos de dos años de consumo, entre dos y cinco años y más de cinco años, no encontrándose diferencias significativas entre los casos y los controles.

## **E.- ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL**

En las enfermedades de transmisión sexual se ha recogido en la encuesta el padecimiento o no de verrugas, tricomonas, herpes, etc.. Estos datos están referidos, no al padecimiento de una determinada infección en el momento del diagnóstico, sino a enfermedades que han aparecido en la paciente en algún momento de su historia clínica.

Los datos referentes a todas ellas aparecen reflejados en las Tablas 24 a 30. En ellas se puede apreciar que las diferencias entre casos y controles son siempre estadísticamente significativas. Hemos de destacar que la diferencia es mucho más llamativa cuando valoramos el padecimiento previo de verrugas genitales.

Cuando representamos agrupadas todas las enfermedades padecidas (Tabla 31 y Gráficos 9 y 10 , se observa claramente el mayor porcentaje de padecimiento de estas enfermedades en los casos con respecto a los controles.

## **F. HISTORIA REPRODUCTIVA**

Del análisis de los datos referidos a número de embarazos, de abortos y número de hijos se desprende que no hay diferencias significativas entre los grupos de casos y controles (Tabla 32).

La media de embarazos es similar en ambos casos, oscilando alrededor de dos (Gráfico 11).

En el número de abortos se ha separado entre aquéllos que tenían lugar espontáneamente y las interrupciones voluntarias. Como dato curioso referiremos que los abortos provocados alcanzan un porcentaje más alto en los casos (28,1%) que en los controles (12,5%), y en cambio en los abortos espontáneos el porcentaje mayor corresponde a los controles (13,7% frente a 3,2% en los casos) (Gráficos 12 y 13).

Por último, con respecto al número de hijos, tanto en los casos como en los controles predominan aquéllas que tienen entre 1 y 2 hijos (Gráfico 14).

## **TABLAS**

**TABLA 1.-TAMAÑO MUESTRAL**  
 Número de casos para un estudio de casos y controles

{ $\alpha = 0.05$  (dos colas),  $\beta = 0.20$ , Caso:Control= 1:4}

Odds Ratio	Prevalencia de exposición						
	20	25	30	35	40	45	50
2.5	67	60	56	53	52	53	54
3.0	46	42	39	38	37	38	39
3.5	35	32	30	29	29	30	31
4.0	28	26	25	24	24	25	26

Fuente: **SHLESSELMAN J.J.** Sample size requirements in cohort and case control studies of disease. Am J. Epidemiol 1974; 99(6):381-384.

**TABLA 2.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN CENTRO DE PROCEDENCIA**

	<b>SPECULUM</b>	<b>SAN JUAN</b>	<b>OTROS</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	9 28.1%	20 62.5%	3 9.4%	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	36 28.1%	80 62.5%	12 9.4%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	45 28.1%	100 62.5%	15 9.4%	160 100%

**TABLA 3.-DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN EDAD**

	<b>&lt; 20</b>	<b>20-29</b>	<b>30-39</b>	<b>40-49</b>	<b>&gt; 49</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	0 -	2 6.3%	26 81.3%	4 12.5%	0 -	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	7 5.5%	42 32.8%	57 44.5%	17 13.3%	5 3.9%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	7 4.4%	44 27.5%	83 51.9%	21 13.1%	5 3.1%	160 100%

t= 1.02  
p= 0.30

**TABLA 4.- DATOS ESTADISTICOS REFERIDOS A LA VARIABLE "EDAD".**

	<b>MEDIA</b>	<b>VARIANZA</b>	<b>D. ESTANDAR</b>
<b>CASO</b>	34.4	16.2	4.0
<b>CONTROL</b>	32.8	76.0	8.7
<b>TOTAL</b>	33.1	64.3	8.0

t= 1.02  
p= 0.30



**TABLA 5.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN EL ESTADO CIVIL**

	<b>SOLTERA</b>	<b>CASADA</b>	<b>SEPARADA</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	4 12.5%	26 81.3%	2 6.3%	32 20.1%
<b>CONTROL</b>	31 24.4%	89 70.1%	6 4.7%	127 79.9%
<b>TOTAL</b>	35 22.0%	115 72.3%	8 5.0%	159 100%

$\chi^2 = 2.19$   
 $p = 0.33$

**TABLA 6.-DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN NIVEL EDUCATIVO**

	<b>ESTUDIOS PRIMARIOS</b>	<b>GRADUADO ESCOLAR</b>	<b>FORMACION PROFESION.</b>	<b>BACHILLER SUPERIOR</b>	<b>ESTUDIOS SUPERIORES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	15 46.9%	6 18.8%	2 6.3%	3 9.4%	6 18.8%	32 20.3%
<b>CONTROL</b>	56 44.4%	24 19.0%	18 14.3%	11 8.7%	17 13.5%	126 79.7%
<b>TOTAL</b>	71 44.9%	30 19.0%	20 12.7%	14 8.9%	23 14.6%	158 100%

$\chi^2 = 1.8$   
 $p = 0.76$

**TABLA 7.-DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN PROFESION**

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Trabajadoras manuales no cualificadas</b>	3 9.7%	11 9.2%	14 9.3%
<b>Trabajadoras manuales cualificadas</b>	3 9.7%	5 4.2%	8 5.3%
<b>Empleadas no manuales</b>	2 6.4%	17 14.3%	19 12.7%
<b>Profesiones liberales</b>	5 16.1%	17 14.3%	22 14.7%
<b>Otros (jubiladas, paradas, amas de casa,...)</b>	18 58%	69 57.9%	87 58.0%
<b>TOTAL</b>	31 20.7%	119 79.3%	150 100%

$\chi^2 = 2.64$   
 $p = 0.7558$

**TABLA 8.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN OCUPACION**

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Trabajadoras manuales no cualificadas</b>	3 9.4%	13 10.6%	16 10.3%
<b>Trabajadoras manuales cualificadas</b>	3 9.4%	5 4%	8 5.2%
<b>Empleadas no manuales</b>	3 9.4%	14 11.4%	17 11.0%
<b>Profesiones liberales</b>	4 12.5%	16 13%	20 12.9%
<b>Otros (jubiladas, paradas, amas de casa,...)</b>	19 59.3%	75 61%	94 60.6%
<b>TOTAL</b>	32 20.6%	123 79.4%	155 100%

$\chi^2 = 1.53$   
 $p = 0.8210$

**TABLA 9.-DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN INGRESOS**

	<b>MENOS DE 100.000 PTS.</b>	<b>DE 100.000 A 300.000 PTS.</b>	<b>MAS DE 300.000 PTS.</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	4 15.4%	18 69.2%	4 15.4%	26 25.0%
<b>CONTROL</b>	20 25.6%	49 62.8%	9 11.5%	78 75.0%
<b>TOTAL</b>	24 23.1%	67 64.4%	13 12.5%	104 100%

$\chi^2 = 1.24$   
 $p = 0.53$

**TABLA 10.-DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN ESTATUS DE FUMADORA**

	<b>NO FUMADORA</b>	<b>FUMADORA HABITUAL O ESPORADICA</b>	<b>EXFUMADORA HABITUAL O ESPORADICA</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	5 15.6%	26 81.3%	1 3.1%	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	69 53.9%	52 40.6%	7 5.5%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	74 46.3%	78 48.8%	8 5.0%	160 100%

$\chi^2 = 17.06$   
 $p = 0.0001$

**TABLA 11.-DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN FUMADORAS O NO FUMADORAS**

	<b>FUMADORA HABITUAL</b>	<b>NO FUMADORA</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	26 83.9%	5 16.1%	31 20.8%
<b>CONTROL</b>	49 41.5%	69 58.5%	118 79.2%
<b>TOTAL</b>	75 50.3%	74 49.7%	149 100%

OR (I.C. 95%) = 7.32 (2.5-25.8)

$\chi^2 = 17.49$

p = 0.00002

**TABLA 12.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN LA EDAD DE INICIO DEL CONSUMO DE TABACO**

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Menos de 15 años</b>	2 7,4%	11 18,6%	13 15,1%
<b>De 16 a 18 años</b>	22 81,5%	34 57,6%	57 66,3%
<b>De 19 a 21 años</b>	2 7,4%	12 20,3%	14 16,3%
<b>Más de 21 años</b>	1 3,7%	2 3,4%	3 3,4%
<b>TOTAL</b>	27 31,4%	123 68,6%	86 100%

$\chi^2 = 11.49$   
 $p = 0.32$



**TABLA 13.- DATOS ESTADISTICOS REFERIDOS A LA VARIABLE "EDAD DE INICIO DEL CONSUMO DE TABACO".**

	<b>MEDIA</b>	<b>VARIANZA</b>	<b>D. ESTANDAR</b>
<b>CASO</b>	16.9	2.5	1.6
<b>CONTROL</b>	17.5	14.8	3.9
<b>TOTAL</b>	17.4	11.0	3.4

t= 0.86  
p= 0.38

**TABLA 14.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN CONSUMO MEDIO DE CIGARRILLOS AL DIA**

	<b>DE 1 A 9</b>	<b>DE 10 A 19</b>	<b>MAS DE 19</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	6 22.2%	16 59.3%	5 18.5%	27 31.4%
<b>CONTROL</b>	22 37.3%	27 45.8%	10 16.9%	59 68.6%
<b>TOTAL</b>	28 32.6%	43 50.0%	15 17.4%	86 100%

$\chi^2 = 1.99$   
 $p = 0.36928974$

**TABLA 15.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN EL NUMERO DE PAREJAS SEXUALES**

	<b>DE 0 A 1</b>	<b>DE 2 A 5</b>	<b>DE 6 A 10</b>	<b>MAS DE 10</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	20 62.5%	9 28.1%	2 6.3%	1 3.1%	32 20%
<b>CONTROL</b>	100 78.1%	25 19.5%	3 2.3%	0 -	128 80%%
<b>TOTAL</b>	120 75%	34 21.3%	5 3.1%	1 0.6	160 100%

t= 2.44  
p = 0.01

**TABLA 16.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN EL NUMERO DE RELACIONES SEXUALES AL MES**

	<b>CASO</b>	<b>CONTROL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>0</b>	1 3.1%	7 5.5%	8 5%
<b>1-4</b>	2 6.2%	12 9.4%	14 8.7%
<b>5-8</b>	4 12.5%	33 25.8%	37 23%
<b>9-12</b>	12 37.6%	43 33.5%	55 34.4%
<b>13-16</b>	5 15.6%	17 13.2%	22 13.8%
<b>17-20</b>	3 9.4%	9 7%	12 7.5%
<b>&gt;20</b>	5 15.6%	7 5.5%	12
<b>TOTAL</b>	32 20%	128 80%	160 100%

t= 2.48

p= 0,01

<b>MEDIA</b>	14.4	11.1	11.8
<b>D.STANDAR</b>	7.5	6.3	6.7
<b>VARIANZA</b>	56.8	39.9	44.7

**TABLA 17.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN METODO ANTICONCEPTIVO USADO ACTUALMENTE**

	<b>PRESERVATIVO</b>	<b>D.I.U.</b>	<b>ANTICONC. ORALES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	5 19.2%	18 69.2%	3 11.5%	26 19.8%
<b>CONTROL</b>	21 20.0%	71 67.7%	13 12.4%	105 80.2%
<b>TOTAL</b>	26 19.8%	89 67.9%	16 12.2%	131 100%

$\chi^2 = 0.03$   
 $p = 0.98$

**TABLA 18.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN LA UTILIZACION DE PRESERVATIVO COMO METODO ANTICONCEPTIVO ANTERIOR**

	SI	NO	TOTAL
<b>CASO</b>	12 37.5%	20 62.5%	32 20.3%
<b>CONTROL</b>	56 44.4%	70 55.6%	126 79.7%
<b>TOTAL</b>	68 43.0%	90 57.0%	158 100%

OR (I.C. 95%) = 0.75 (0.31-1.79)

$\chi^2 = 0.5$

p = 0.48

**TABLA 19.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN USO DEL DIAFRAGMA  
COMO METODO ANTICONCEPTIVO ANTERIOR**

	SI	NO	TOTAL
<b>CASO</b>	0 0.0%	32 100%	32 20.3%
<b>CONTROL</b>	4 3.2%	122 96.8%	126 79.7%
<b>TOTAL</b>	4 2.5%	154 97.5%	158 100%

OR (I.C. 95%) = 0 (0-6.3)

p = 0.58

Test exacto de Fisher: Valor de P para dos colas: 0.5832274

**TABLA 20.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN UTILIZACION DE D.I.U  
COMO METODO ANTICONCEPTIVO ANTERIOR**

	SI	NO	TOTAL
<b>CASO</b>	25 78.1%	7 21.9%	32 20.3%
<b>CONTROL</b>	82 65.1%	44 34.9%	126 79.7%
<b>TOTAL</b>	107 67.7%	51 32.3%	158 100%

OR (I.C. 95%) = 1.92 (0.71-5.37)

$\chi^2 = 1.97$

p = 0.16



**TABLA 21.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN LA UTILIZACION DE OTROS METODOS ANTICONCEPTIVOS**

	SI	NO	TOTAL
<b>CASO</b>	12 37.5%	20 62.5%	32 20.3%
<b>CONTROL</b>	45 35.7%	81 64.3%	126 79.7%
<b>TOTAL</b>	57 36.1%	101 63.9%	158 100%

OR (I.C. 95%) = 1.08 (0.44-2.6)

$\chi^2 = 0.04$

p = 0.85

**TABLA 22.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN LA UTILIZACION DE ANTICONCEPTIVOS ORALES**

	SI	NO	TOTAL
<b>CASO</b>	24 75.0%	8 25.0%	32 20.3%
<b>CONTROL</b>	44 34.9%	82 65.1%	126 79.7%
<b>TOTAL</b>	68 43.0%	90 57.0%	158 100%

OR (I.C. 95%)= 5.59 (2.14-15)

$\chi^2 = 16.6$

p = 0.00004

**TABLA 23.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES**

<b>AÑOS</b>	<b>CASO</b>	<b>CONTROL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>&lt; 2</b>	3 15.0%	13 36.1%	16 28.6%
<b>2 - 5</b>	15 75.0%	18 50.0%	33 58.9%
<b>&gt; 5</b>	2 10.0%	5 13.9%	7 19.4%
<b>TOTAL</b>	20 35.7%	36 64.3%	56 100%

t= 0.34  
p= 0,72

<b>MEDIA</b>	2.8	2.6	2.7
<b>D. ESTANDAR</b>	1.2	2.2	1.9
<b>VARIANZA</b>	1.5	5.0	3.7

**TABLA 24.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN LA EXISTENCIA PREVA DE VERRUGAS O CONDILOMAS**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	9 28.1%	23 71.9%	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	1 0.8%	127 99.2%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	10 6.3%	150 93.8%	160 100%

OR (I.C. 95%) = 49.7 (5.83-1117)  
 p = 0.0000016

**TABLA 25.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES : INFECCION POR TRICOMONAS**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	11 34.4%	21 65.6%	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	1 0.8%	127 99.2%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	12 7.5%	148 92.5%	160 100%

OR (I.C. 95%) = 66.5 (7.98-1476)

p = 0.00000

**TABLA 26.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES.: INFECCION POR VIRUS HERPES**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	2 6.3%	30 93.8%	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	0 0.0%	128 100.0%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	2 1.3%	158 98.8%	160 100%

p = 0.03

**TABLA 27.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES: COCOS Y GARDNERELAS**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	15 46.9%	17 53.1%	32 20.3%
<b>CONTROL</b>	24 18.8%	104 81.3%	126 79.7%
<b>TOTAL</b>	39 24.4%	121 75.6%	158 100%

OR (I.C. 95%) = 3.82 (1.54-9.53)

$\chi^2 = 10.9$

p = 0.0009

**TABLA 28.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES: INFECCION POR GONOCOCOS**

	SI	NO	TOTAL
CASO	0 0.0%	32 100.0%	32 20.0%
CONTROL	1 0.8%	127 99.2%	128 80.0%
TOTAL	1 0.6%	159 99.4%	160 100%

OR (I.C. 95%) = 0 (0 - 72.4)

p = 1



**TALBA 29.-DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES: INFECCION POR HONGOS**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CASO</b>	19 59.4%	13 40.6%	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	48 37.5%	80 62.5%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	67 41.9%	93 58.1%	160 100%

OR (I.C. 95%) = 2.44 (1.02 - 5.84)

$\chi^2 = 5.0$

p = 0.02

**TABLA 30.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES: OTRAS INFECCIONES GENITALES**

	SI	NO	TOTAL
CASO	1 3.1%	31 96.9%	32 20.0%
CONTROL	1 0.8%	127 99.2%	128 80.0%
TOTAL	2 1.3%	158 98.8%	160 100%

OR (I.C. 95%) = 4.10 (0 - 157.7)  
p = 0.36

**TABLA 31.- DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES:  
ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL**

	SI	NO	TOTAL
<b>CASO</b>	29 90.6%	3 9.4%	32 20.0%
<b>CONTROL</b>	27 21.1%	101 78.9%	128 80.0%
<b>TOTAL</b>	56 35.0%	104 65.0%	160 100%

OR (I.C. 95%) = 36.16 (9.37 - 163.97)

$\chi^2 = 54.06$

p = 0.00000

**TABLA 32.- DATOS ESTADISTICOS REFERIDOS A LA HISTORIA REPRODUCTIVA**

	N° EMBARAZOS		N° ABORTOS PROVOCADOS		N° ABORTOS ESPONTANEOS		N° HIJOS	
	CASOS	CONTROLES	CASOS	CONTROLES	CASOS	CONTROLES	CASOS	CONTROLES
MEDIA	2.2	2.3	0.3	0.2	0.0	0.2	1.8	1.7
D. S.	1.0	3.2	0.5	0.5	0.2	0.5	1.0	1.2
VARIANZA	1.0	10.6	0.2	0.2	0.0	0.2	1.0	1.5

t= 0.33  
p= 0.73

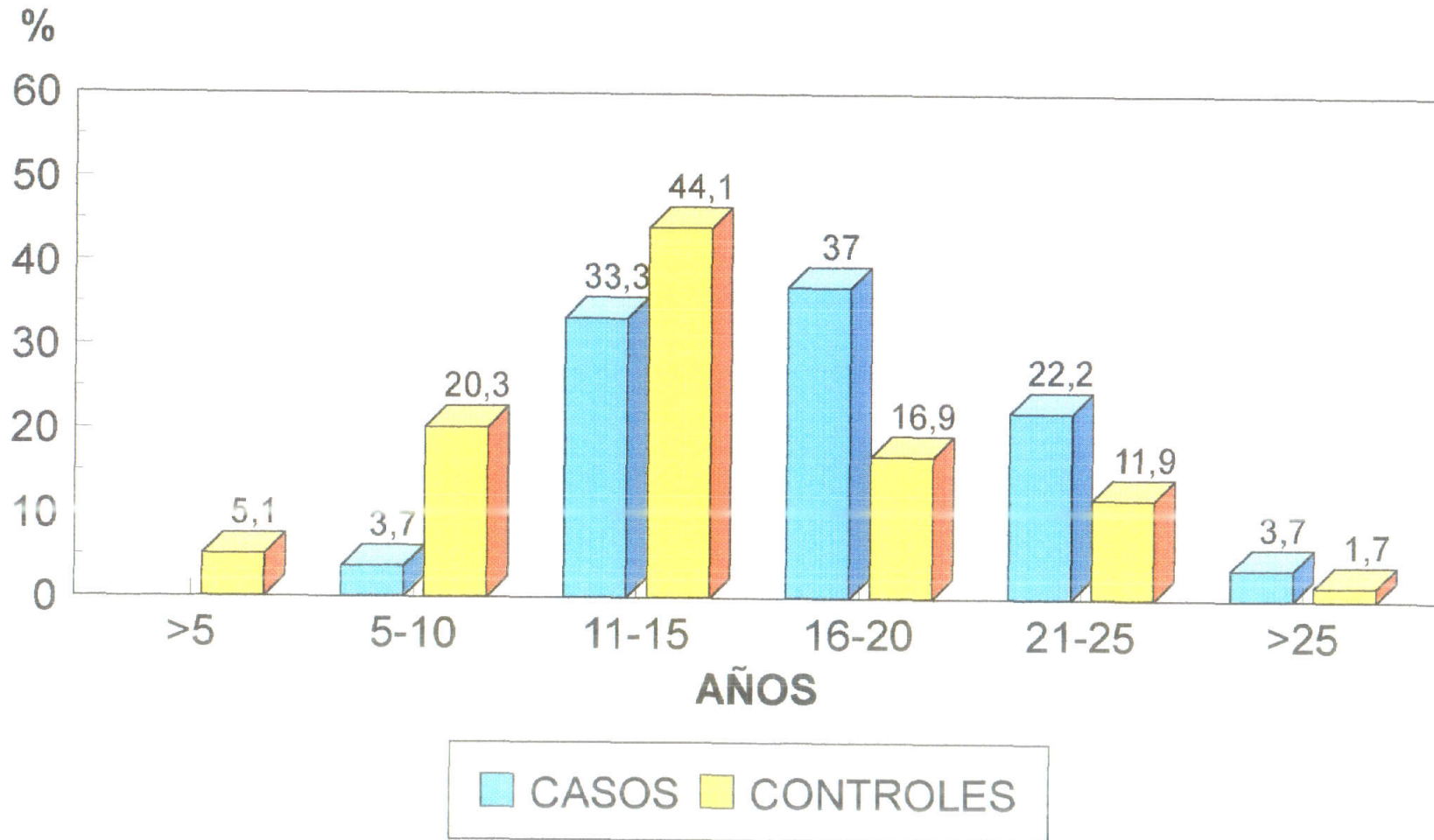
t= 1.24  
p= 0.21

t= 1.67  
p= 0.09

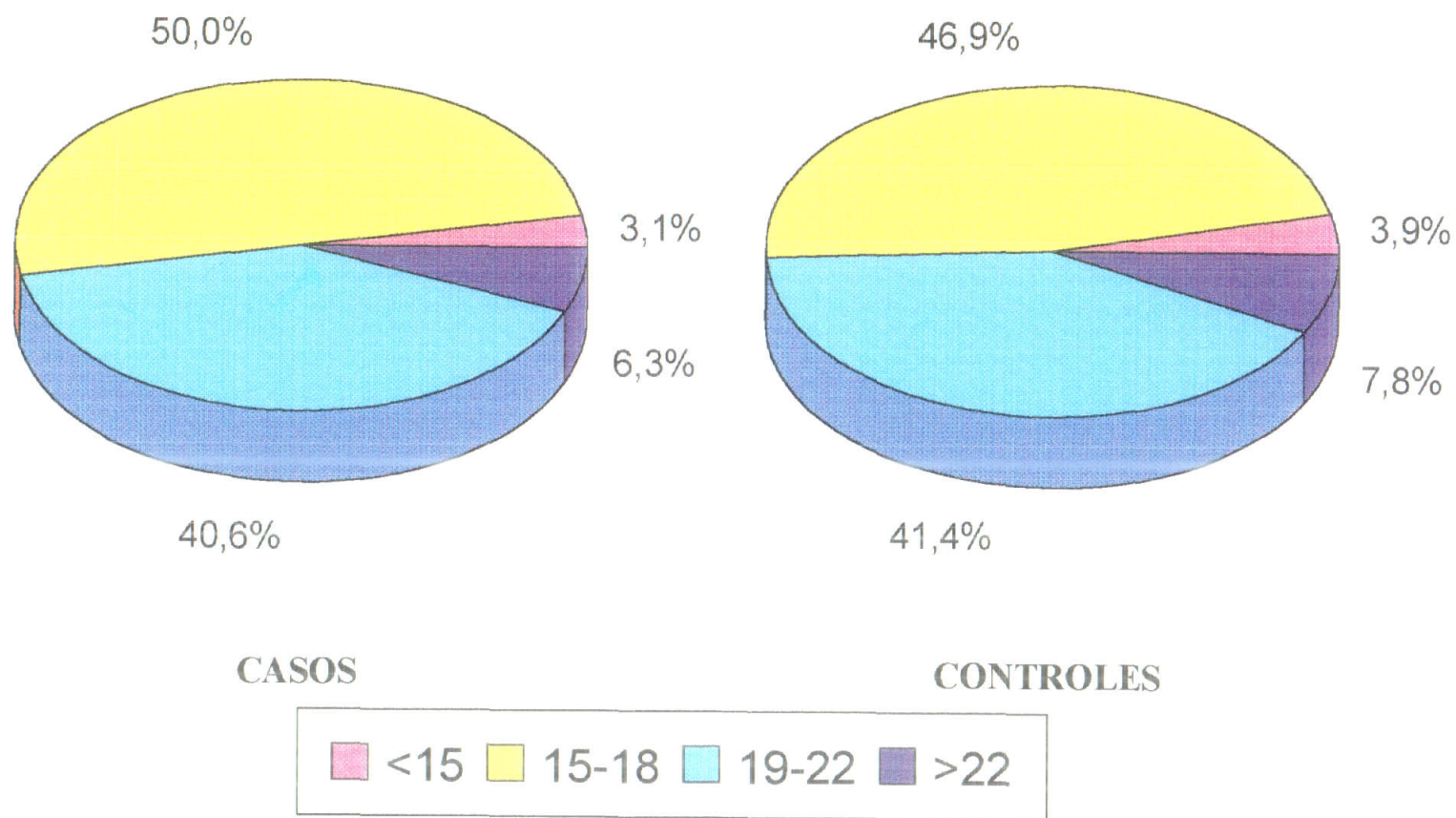
t= 0.74  
p= 0.45

## **GRAFICOS**

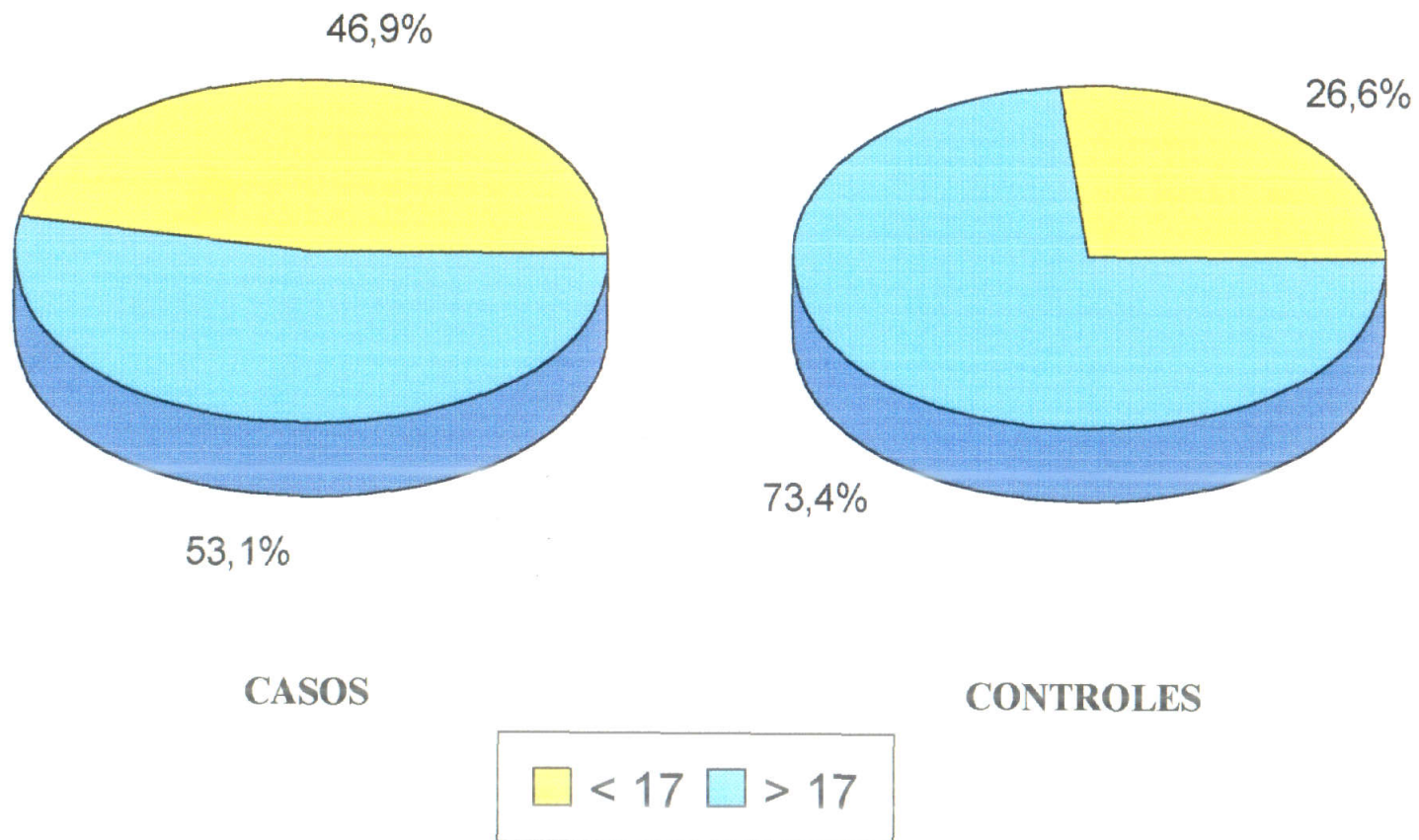
**GRAFICO 1**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN LOS AÑOS DE CONSUMO DE TABACO**



**GRAFICO 2**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN LA EDAD DEL PRIMER COITO**

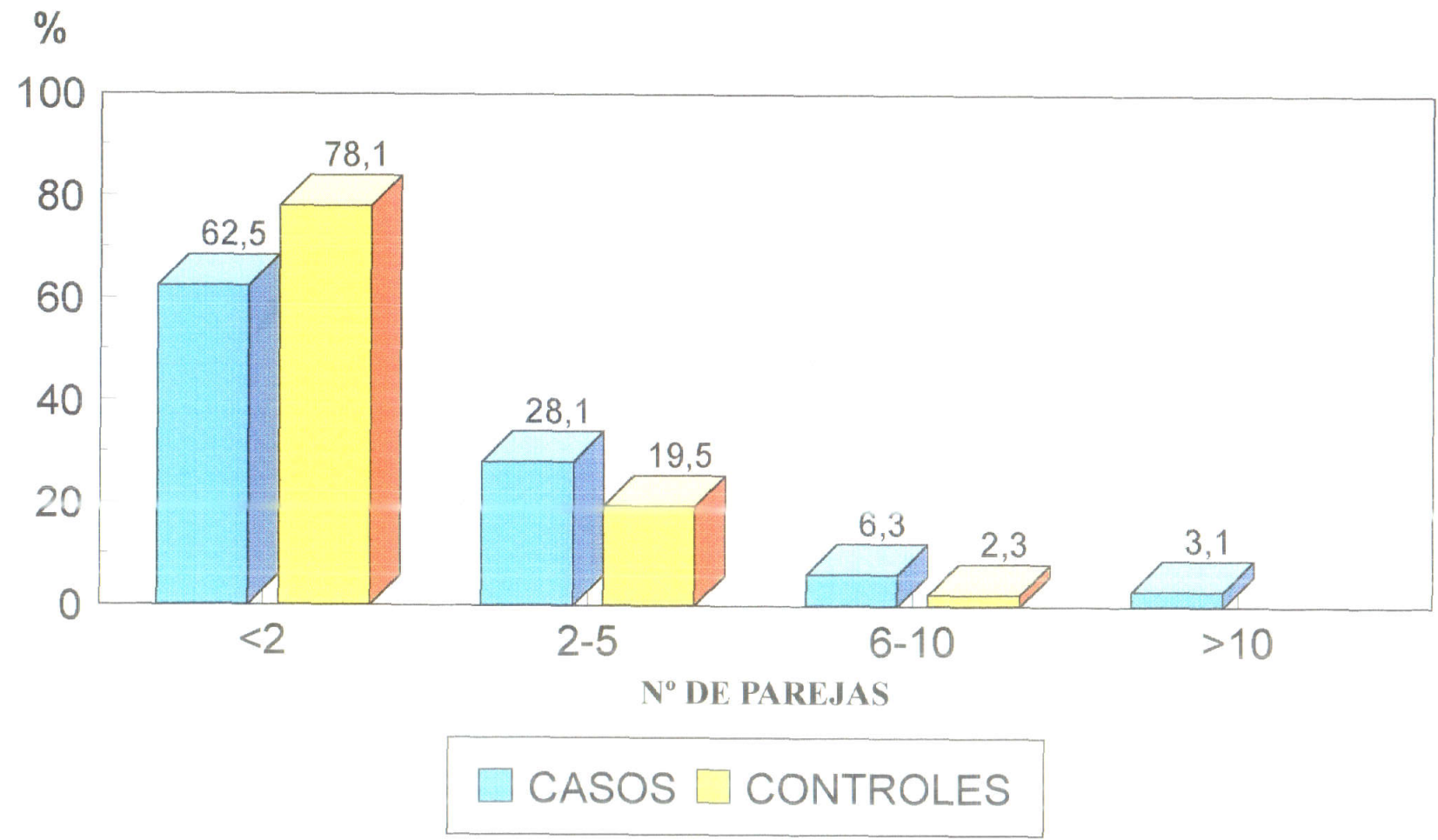


**GRAFICO 3**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN RELACIONES PRECOCES**

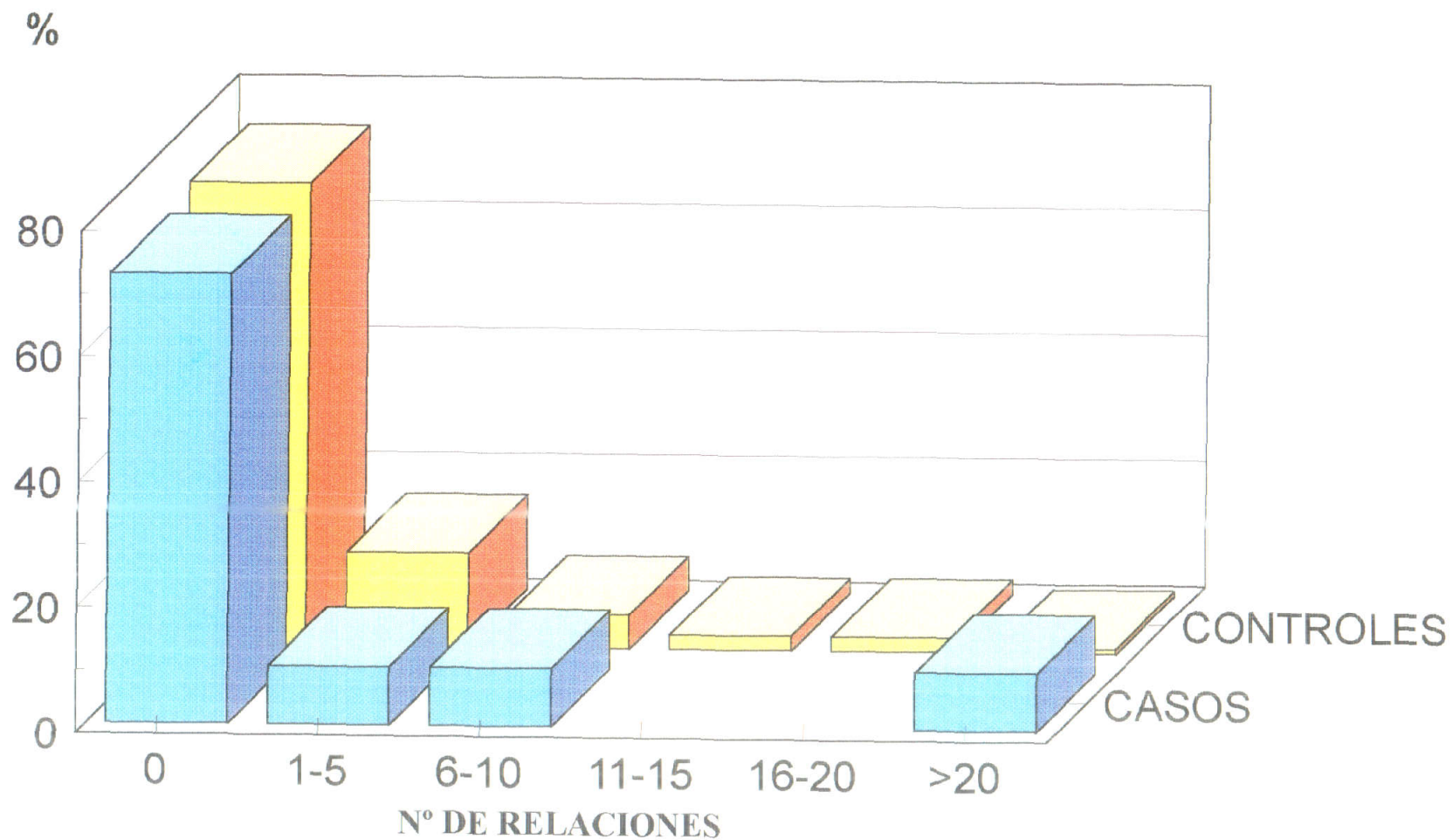




**GRAFICO 4**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL NUMERO DE PAREJAS SEXUALES**

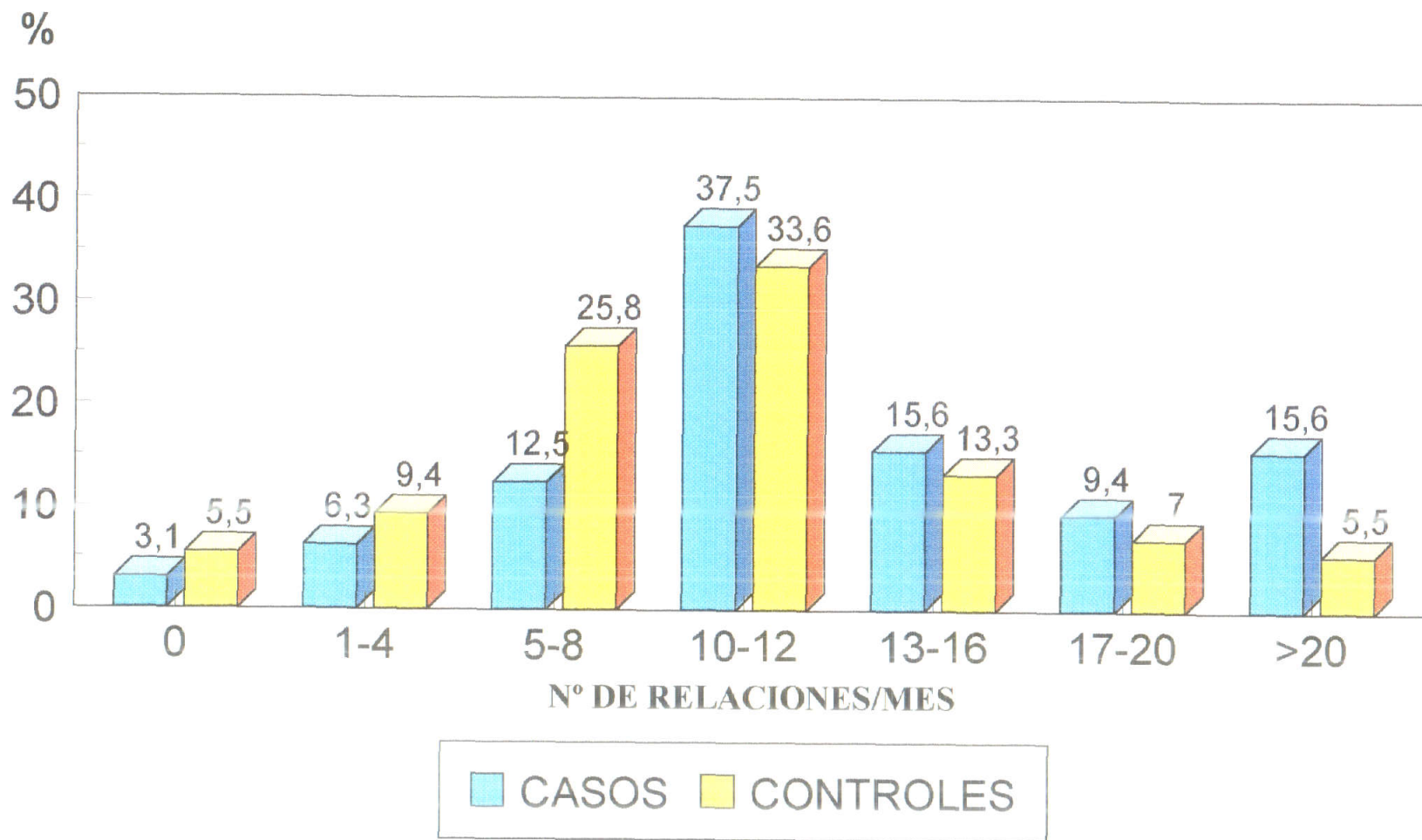


**GRAFICO 5**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL NUMERO DE RALACIONES**  
**ESPORADICAS**

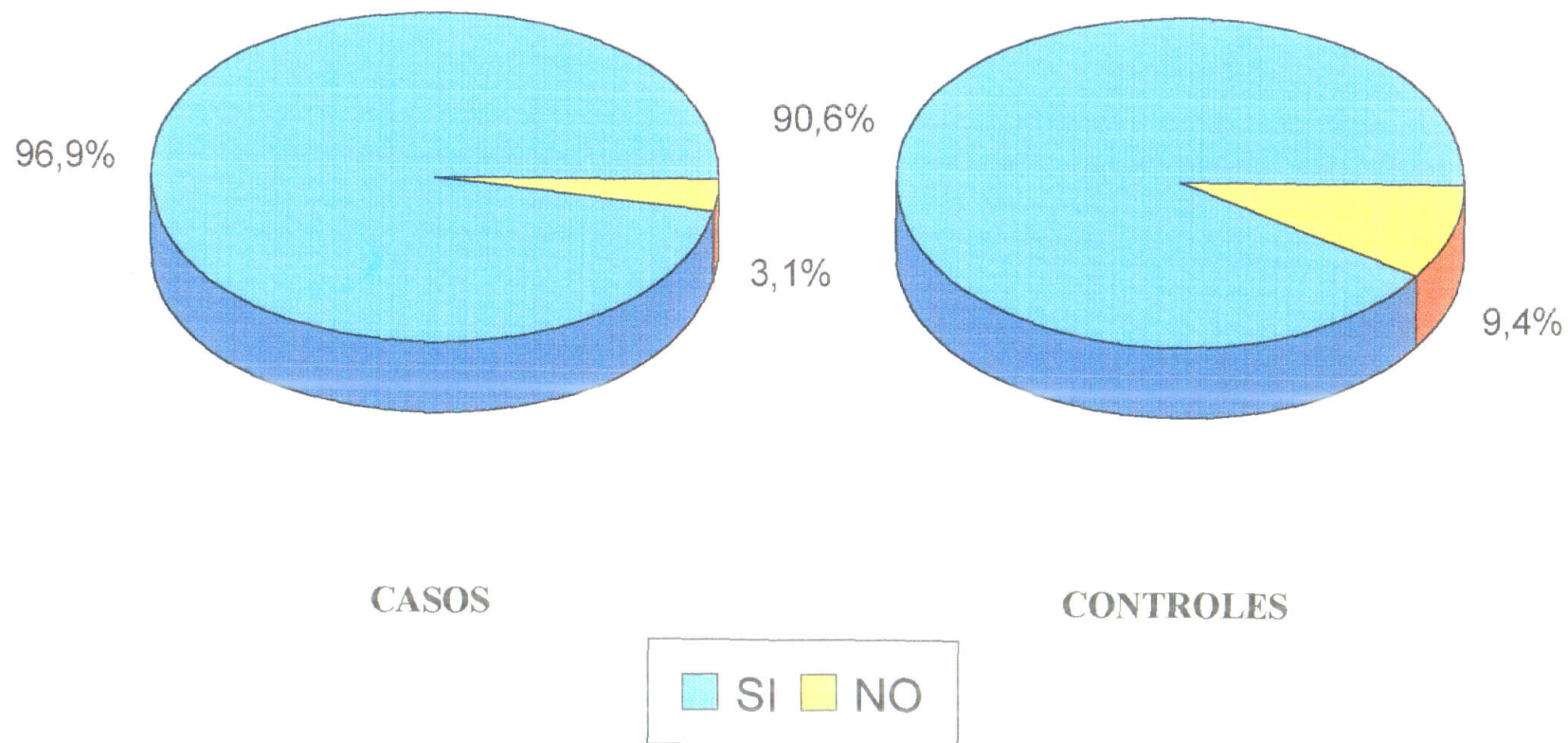


**GRAFICO 6**

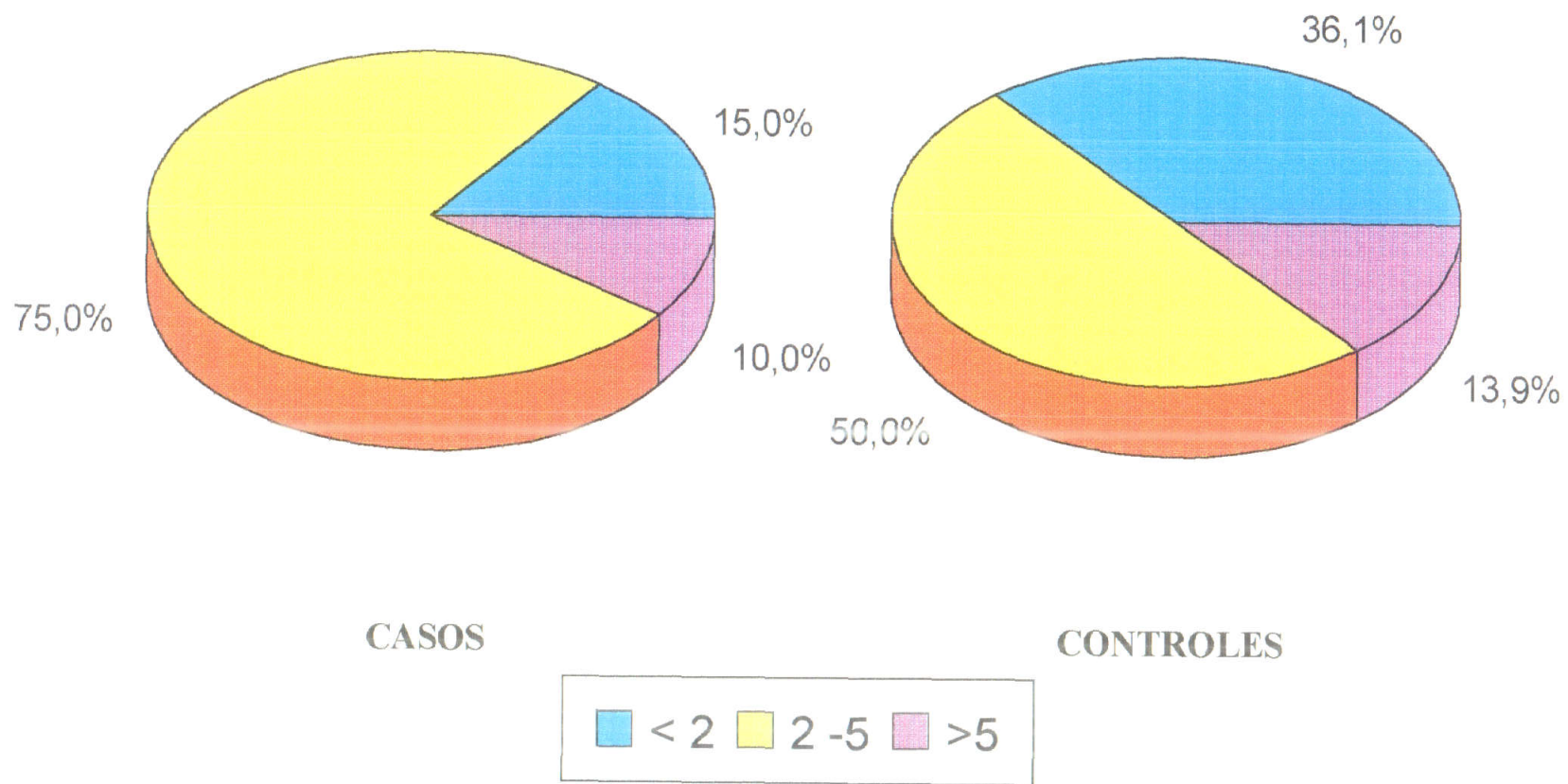
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL NUMERO DE RELACIONES AL MES**



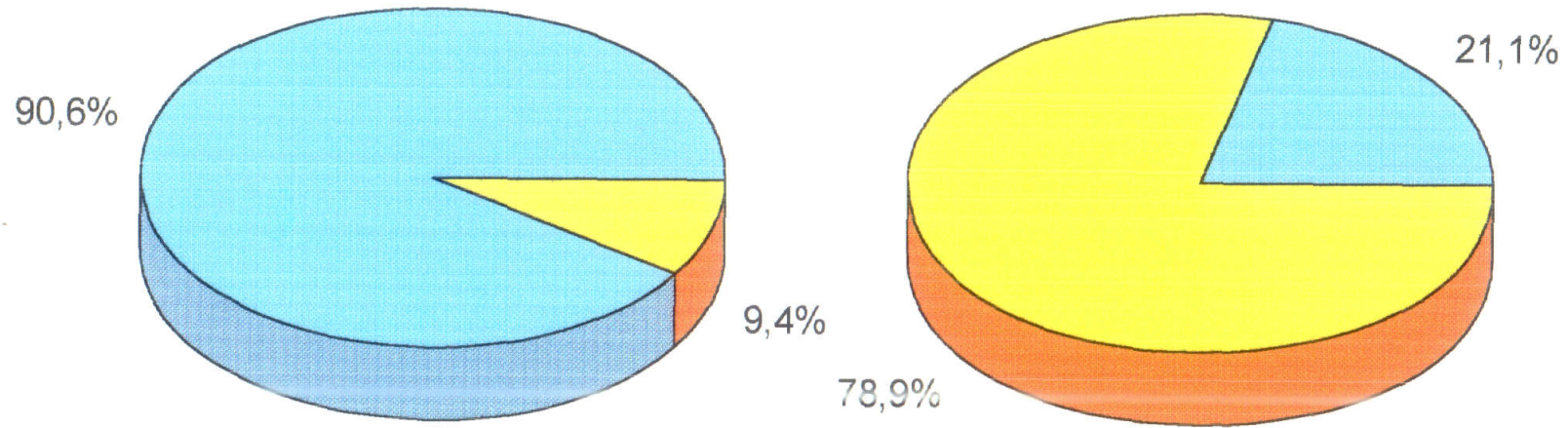
**GRAFICO 7**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN UTILIZACION DE METODO**  
**ANTICONCEPTIVO ACTUALMENTE**



**GRAFICO 8**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL TIEMPO DE CONSUMO**  
**DE ANTICONCEPTIVOS ORALES**



**GRAFICO 9**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL: ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL**

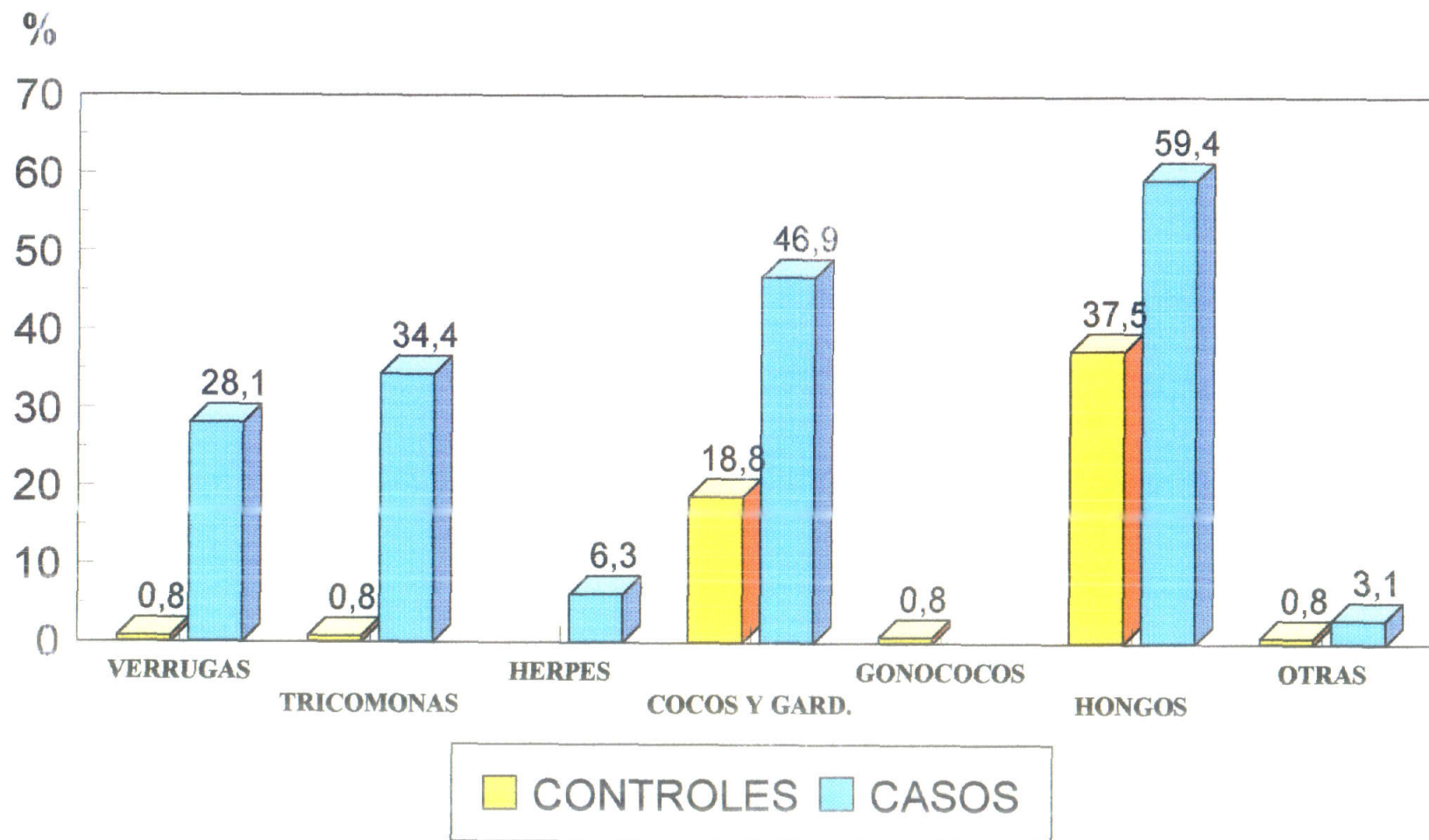


**CASOS**

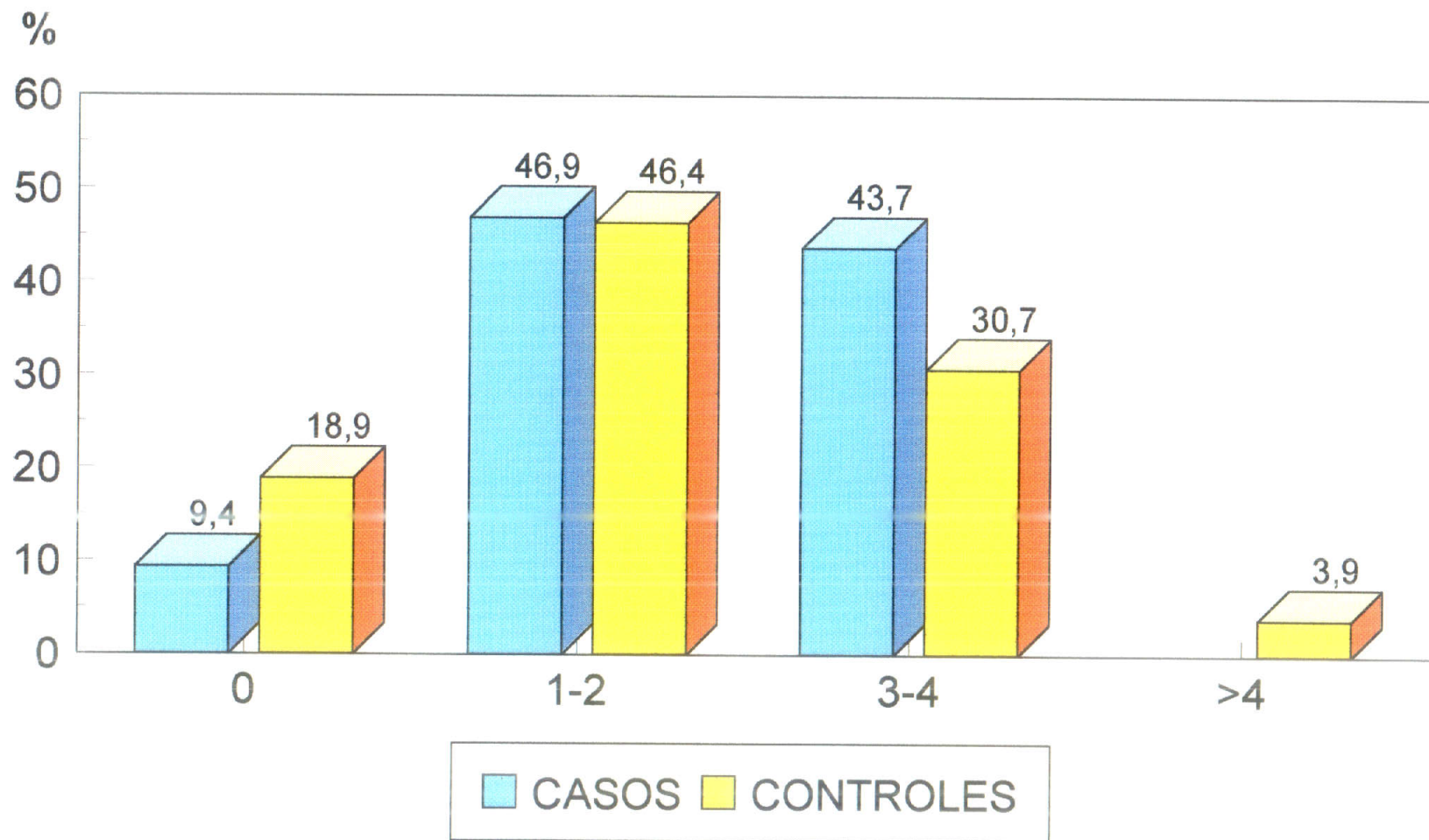
**CONTROLES**



**GRAFICO 10**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN ENFERMEDADES**  
**DE TRANSMISION SEXUAL**

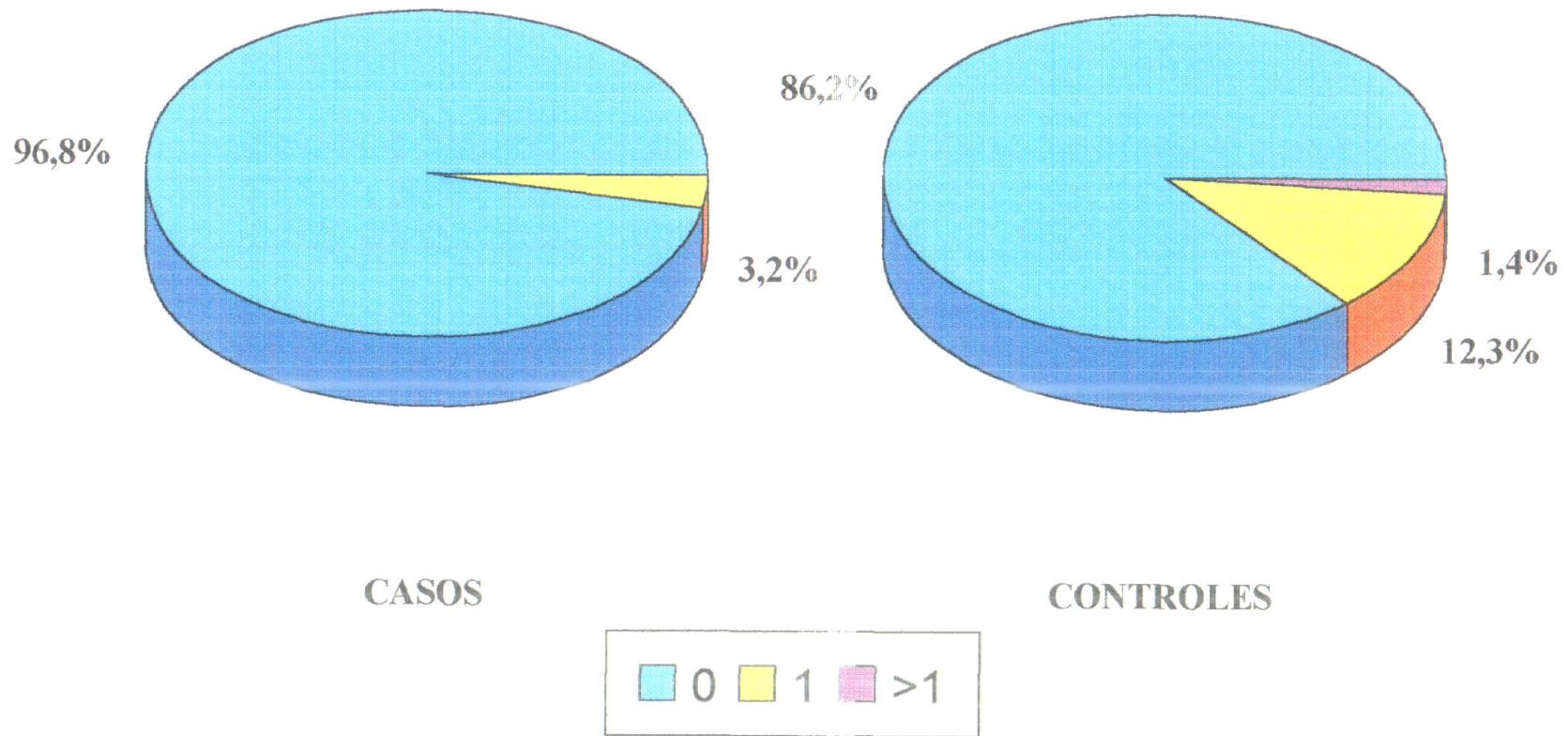


**GRAFICO 11**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL NUMERO DE EMBARAZOS**

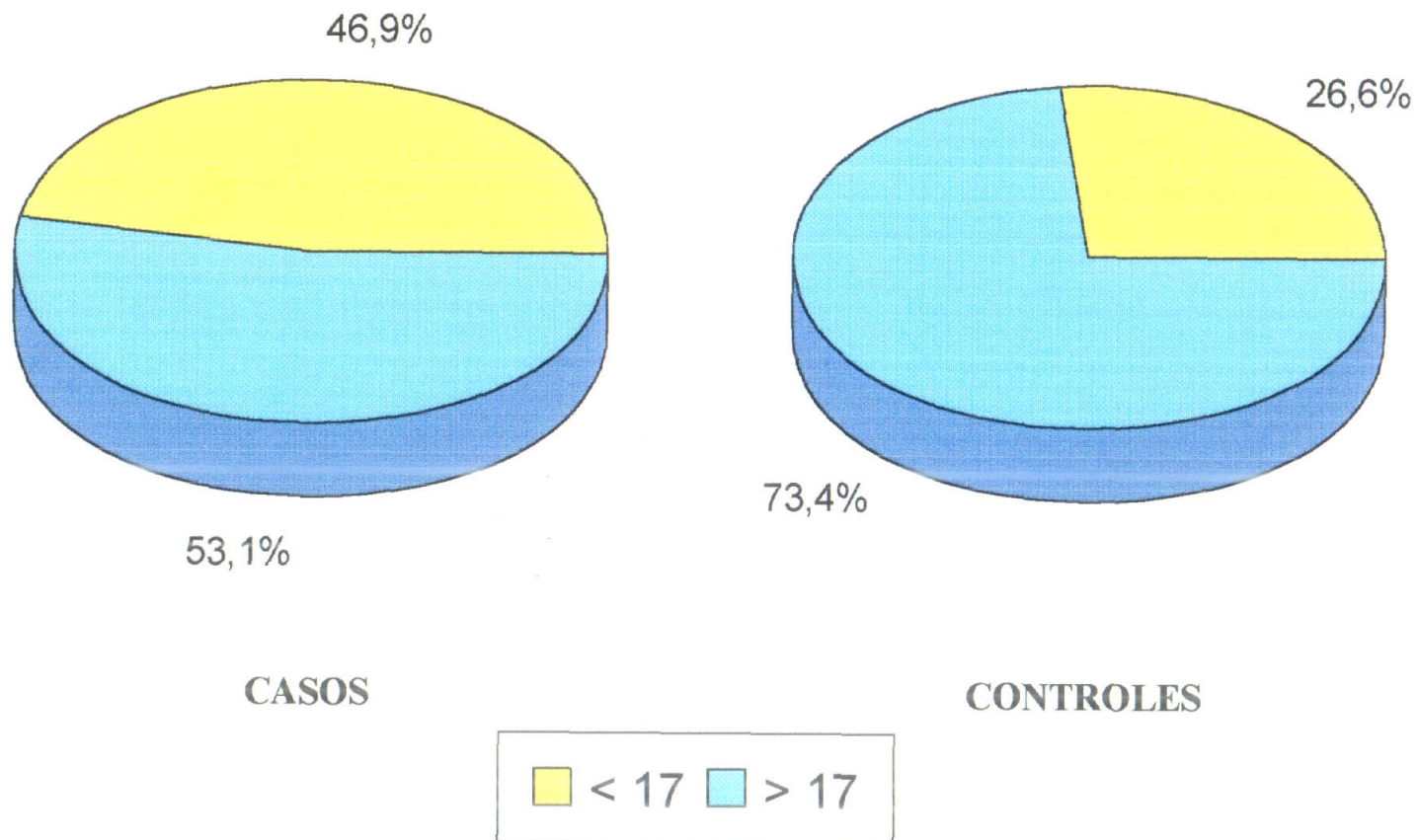




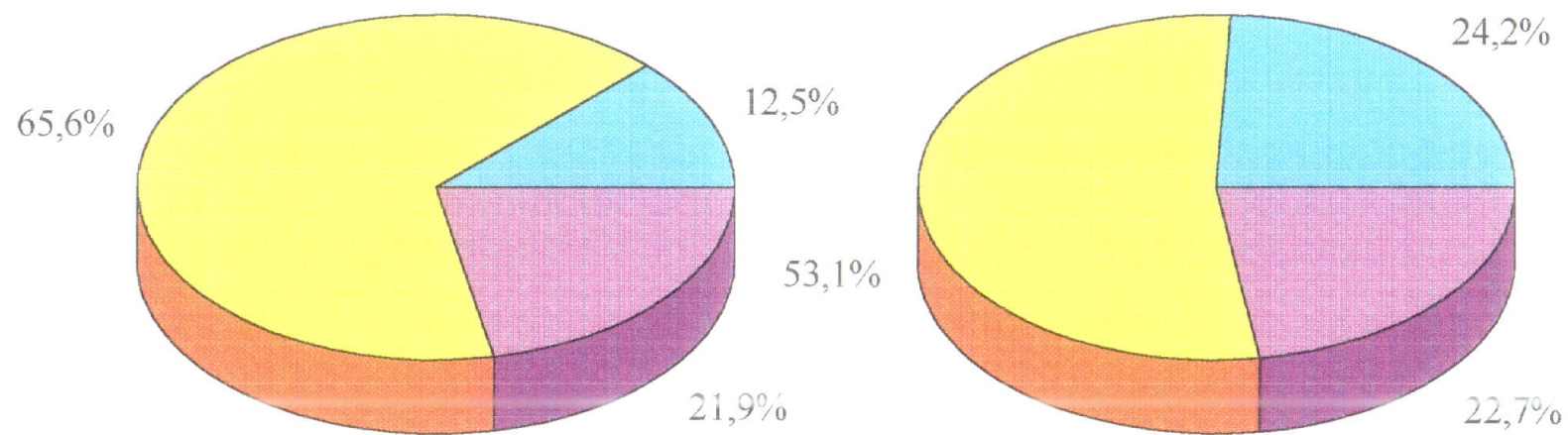
**GRAFICO 12**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL NUMERO DE ABORTOS**  
**ESPONTANEOS**



**GRAFICO 3**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN RELACIONES PRECOCES**

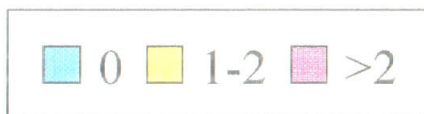


**GRAFICO 14**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL NUMERO DE HIJOS**



**CASOS**

**CONTROLES**



## **DISCUSSION**

## **A. VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO**

La mayor parte de las críticas a los estudios de casos y controles se centran en la posibilidad de cometer errores sistemáticos en su ejecución.

Según Cole (194), en este tipo de estudios los sesgos que pueden ocasionar mayores problemas de validez interna son. la definición de los casos, la representatividad, la selección de los controles y la obtención de los datos.

### **A.1. Definición de casos**

Teniendo en cuenta el criterio de selección de los casos (confirmación anatomopatológica de carcinoma in situ de cérvix uterino) creemos poco probable que se haya producido un sesgo de selección.

Debido a que se utilizaron sistemáticamente casos incidentes, parece razonable pensar que no existe el llamado sesgo de Neyman (195).

## **A.2. Representatividad**

Por algunos de los motivos comentados en la sección anterior pensamos que nuestra serie de casos es representativa de los casos de carcinoma in situ de cérvix. Además, no hubo ningún proceso de selección de los casos, ya que fueron incluidas todas las mujeres que cumplían los criterios prefijados y ninguna rehusó a participar en la investigación.

## **A.3. Selección de controles**

En los estudios de casos y controles existe un enorme potencial para sesgos, debido a que los controles son seleccionados por el investigador. ¿Cuáles son los controles apropiados en relación con los casos? La pregunta fundamental es: ¿tienen la misma probabilidad los controles de estar expuestos que los casos, por razones diferentes a la presencia de la enfermedad? Cualquier diferencia sistemática entre los casos y los controles que pueda estar relacionada con la exposición podría distorsionar la Odds Ratio, haciéndola un estimador inexacto del verdadero riesgo.

Los grupos de controles pueden obtenerse de muy diversas fuentes, pero los dos procedimientos más utilizados suelen ser:

- 1.- Una muestra representativa de la población general de la cual proceden los casos.
- 2.- Una muestra de personas que acuden en busca de asistencia médica en los mismos centros donde se diagnostican los casos y por problemas de salud no relacionados con la enfermedad en estudio.

Si el grupo de casos lo constituyen todas las personas que desarrollan la enfermedad en un área poblacional y en un período de tiempo determinados, el grupo testigo óptimo sería el constituido por una muestra representativa de las personas de ese área y durante ese período de tiempo que no la presentan (191).

Si el grupo de casos se obtiene de un determinado centro (v.g. Colectivo de Salud Speculum) y sabemos que no son todos los casos incidentes de la enfermedad en estudio en el área geográfica (en este caso, la ciudad de Sevilla), el grupo control de elección lo debe constituir una muestra de personas que acuda a dicho centro por otras enfermedades, procurando que no exista:

- a) Una sobre representación
- b) Una exclusión sistemática de ninguna enfermedad específica.

Teniendo en cuenta todo esto, pensamos que el procedimiento de selección de los controles fue el apropiado. Además, la ausencia de rechazos a contestar el cuestionario por parte de los controles disminuye la posibilidad de sesgo en la selección de los controles.

#### **A.4. Obtención de los datos**

En este último aspecto, Schlesselman JJ (196) dividió los posibles sesgos en la obtención de la información en dos categorías: sesgo del entrevistador y sesgo de recuerdo del entrevistado.

**Sesgo del entrevistador:** no fue posible "cegar" al entrevistador en relación al estatus de enfermedad de los sujetos encuestados, lo cual ha podido introducir cierto sesgo.

No obstante, se intentó minimizar el sesgo del encuestador utilizando las recomendaciones metodológicas que sugieren algunos autores (196, 197): entrenamiento previo del entrevistador en las técnicas de la entrevista, formato de la entrevista uniforme para casos y controles, realización de la entrevista en emplazamientos similares, realización de entrevistas tanto a casos como controles por parte del entrevistador.



**Sesgo del entrevistado (sesgo del recuerdo):** El período de tiempo de recuerdo al que se hacía referencia era muy próximo a la fecha de la entrevista, y en las ocasiones en los que era lejano estaba referido a sucesos relevantes en su historia personal, por ello creemos que el sesgo de recuerdo no ha deteriorado la calidad de la información. Además, de existir, en nuestro caso afectaría tanto a los casos como a los controles, por lo que el efecto se anularía.

## **B. FACTORES DE RIESGO**

### **B.1. Datos sociodemográficos**

La clase social es un concepto multidimensional, es decir, que los diferentes indicadores de clase social miden distintos aspectos de la misma (198), así para algunas enfermedades la elección de uno u otro indicador puede influir en la obtención o no de una asociación entre clase social y enfermedad. Las tres dimensiones en las que se basan los diferentes posicionamientos sociales de los sujetos son: clase, estatus y poder. "Clase" tiene una base económica, relacionada con los ingresos, con la propiedad y control de los recursos, "estatus" tiene una base de factores culturales, el acceso a oportunidades, el prestigio en la comunidad, tiene también una base familiar, se relaciona con la red social y el estilo de vida; por último "poder" se relaciona con el contexto político.



Por lo tanto la clase social incorpora diferencias económicas, políticas y culturales pueden tener impacto en la salud (198). En este sentido la ocupación está relacionada con la exposición a tóxicos, la educación con el estilo de vida, los ingresos con el acceso a los recursos médicos, etc...

En este contexto es difícil a priori elegir un indicador único de la clase social, y Liberatos y cols.(198) recomiendan usar al menos dos, ya que esto ayuda a clarificar el papel de la clase social en relación a la enfermedad bajo estudio. Tomando como ejemplo la revista American Journal of Epidemiology, los indicadores de clase social más utilizados en sus artículos son: educación (45%), ocupación (22%), ingresos (15%) y otros indicadores (18%). Nosotros hemos utilizado cuatro (educación, profesión, ocupación e ingresos) por lo que pensamos que se ha cuantificado razonablemente todas las dimensiones de la variable clase social.

La variable "ingresos económicos" ofreció ciertas dificultades de obtención, a pesar de que la escala de ingresos era en categorías que permitían, hasta cierto punto, respetar la intimidad y de que el encuestador formulaba esta pregunta al final del cuestionario, facilitando así la validez del dato referido a los ingresos y no provocando una actitud negativa hacia el cuestionario.

La educación fue la variable más fácil y rápida de medir, confirmando lo referido por otros autores.

En cuanto a la ocupación y profesión fueron los indicadores de clase social que más tiempo precisaron para su obtención, ya que requerían información adicional para poder codificar adecuadamente a cada sujeto.

La consistencia de la relación entre los indicadores de clase social y la enfermedad puede ser clasificada en tres categorías(198):

- 1ª.- En algunas circunstancias la relación entre enfermedad y clase social es tan fuerte que independientemente de cuál sea el indicador utilizado la asociación se mantiene (hipertensión arterial, cáncer de mama).
- 2ª.- No es seguro si diferentes indicadores dan diferentes resultados porque los hallazgos de varios estudios son inconsistentes (cáncer de páncreas, cáncer de próstata).
- 3ª.- En otras circunstancias el efecto de la clase social depende de cuál sea el indicador utilizado (colitis ulcerosa, cáncer de hígado).

Nosotros no hemos encontrado relación entre "clase social" y cáncer "in situ" de cuello uterino. La forma de selección de los controles ha podido dar lugar a un apareamiento por estas variables que anula su efecto.

## **B.2. Datos sobre actividad sexual e historia reproductiva.**

Hace tiempo que se asocian varios indicadores de actividad sexual con el cáncer de cuello uterino. Los primeros estudios tendían a describir las variables sexuales en términos del estado civil y la historia reproductiva, mientras que los estudios más recientes identifican específicamente el número total de parejas sexuales -sin tener en cuenta el estado civil- y a qué edad fue el primer coito, como los dos principales factores de riesgo. Por tanto, es difícil hacer una comparación apropiada entre los resultados de los primeros estudios y de estudios más recientes.

Existe además una elevada correlación entre los dos factores de riesgo principales, y pocos estudios han intentado separar sus efectos.

Nosotros, para obviar estas dificultades, hemos analizado las cuatro variables: estado civil (valorada en los datos socio-demográficos), número de parejas sexuales, edad al primer coito e historia reproductiva (número de embarazos, número de hijos y número de abortos).

Comparamos nuestros resultados con varios estudios de casos y controles (97, 98, 99, 100, 199) en los cuales las variables "edad al primer coito" y "número de parejas sexuales" se evaluaron por separado y se tuvieron en cuenta los efectos de posibles variables de confusión.

En el estudio realizado por Harris y cols (97), se hallaron asociaciones significativas de ambas variables con la displasia y el carcinoma "in situ". Sin embargo, al separar los efectos de los dos factores, la asociación con el número de parejas se mantuvo para cada categoría de edad del primer coito, pero los efectos de la edad al primer coito desaparecieron al ser ajustados por el número de parejas sexuales.

Reeves y cols. (98) encontraron resultados similares para el carcinoma "in situ" y el carcinoma invasivo en Panamá. Sin embargo, la asociación con el número de parejas sexuales era más fuerte para el cáncer "in situ" que para el "in situ" y el invasivo juntos, y solamente se encontró una asociación significativa con la edad al primer coito y el cáncer "in situ".

En Canadá, Clarke y cols (99) en un estudio de displasia de cuello uterino, encontraron asociaciones significativas tanto con el número de parejas sexuales como con la edad del primer coito. Aunque no se ajustó para los antecedentes de exámenes de detección precoz, los resultados no variaron cuando se excluyeron los

casos y los controles que no habían pasado por exámenes de detección precoz en los tres años previos a la entrevista.

En otro estudio realizado en Italia, que incluía neoplasias de cuello uterino intraepiteliales (CIN) y cánceres invasivos, La Vecchia y cols. (100) encontraron asociaciones significativas e independientes con la edad del primer coito y el número de parejas sexuales, tanto para las lesiones CIN como para el cáncer invasivo, después de ajustar una variable para la otra. La asociación con la edad del primer coito era más fuerte para el cáncer invasivo que para el cáncer "in situ" y se observó un riesgo aproximadamente 2,5 veces mayor para aquellas mujeres con tres o más parejas sexuales, tanto para el cáncer "in situ" como para el invasivo.

Por último, Brinton y cols.(199) comunican sus hallazgos sobre cáncer invasivo en un estudio multicéntrico de casos y controles en EE.UU. Encuentran asociaciones significativas e independientes, tanto con la edad del primer coito como con el número de parejas sexuales. Sin embargo, aunque la tendencia del riesgo de la edad del primer coito era altamente significativa, la relación no era lineal, y se observó un riesgo dos veces superior en aquellas mujeres que iniciaron sus relaciones sexuales antes de los 22 años, que en las que lo hicieron a los 22 años o más.

Es difícil hacer una comparación estricta de nuestros resultados con los de estos estudios, por varias razones. En primer lugar, los trabajos no catalogan las variables de la misma manera. Por ejemplo, en dos de los estudios mencionados (97, 99), las categorías de referencia incluyen a las mujeres con una o ninguna pareja sexual, mientras que otros estudios incluyen solamente a las mujeres con una pareja sexual; la categoría superior de número de parejas sexuales era de tres en el estudio italiano, cuatro en el panameño (98), seis en los estudios británico (97) y canadiense (99) y diez o más en el estudio hecho en EE.UU (199). En segundo lugar, el grado de ajuste por las posibles variables confundidoras difiere en los diferentes estudios. Finalmente, en ellos puede haber un sesgo inevitable debido a la información incorrecta obtenida acerca del número de parejas sexuales y de la edad del primer coito.

A pesar de estas dificultades, en estos estudios se encontró una asociación significativa entre el número de parejas sexuales y los cánceres "in situ" e invasivos. Esto concuerda con nuestros resultados en cuanto a que nosotros comprobamos que existe una relación significativa entre padecer un cáncer "in situ" de cérvix y el número de parejas sexuales, pero hay que tener en cuenta que en el presente estudio se categoriza esta variable en cuatro grupos diferentes, probablemente no similares a los referidos con anterioridad.

Con referencia a la edad del primer coito, Clarke y cols. (99) refieren una asociación clara con la displasia, en cambio Reeves (98), La Vecchia (100) y Brinton (199) encuentran una asociación con el cáncer "in situ". En nuestro caso, no encontramos una significación estadística al analizar esta variable cuando la hemos categorizado en cuatro grupos diferentes dependiendo de diferentes intervalos de edad. Sin embargo, si consideramos sólo dos categorías, antes de los 18 años (lo que podríamos considerar relaciones precoces) y después de esta edad, sí que encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles (O.R.(I.C. 95%)= 2.44 (1.02-5.83),  $\chi^2= 4.94$ , P= 0.026).

En cuanto a otros posibles factores de riesgo analizados por nosotros en el apartado referente a la actividad sexual, debemos destacar que la frecuencia de relaciones sexuales juega un papel importante en el desarrollo de una neoplasia de cuello uterino de tipo intraepitelial, dado que existe una significación estadística clara cuando comparamos los casos y los controles. Sin embargo, este dato no podemos compararlo ya que en la bibliografía consultada no aparece recogido.

Con referencia a los datos relativos al uso de diferentes métodos anticonceptivos destacaremos que sólo al valorar los anticonceptivos orales encontramos una relación estadísticamente significativa entre casos y controles.



Sin embargo, estos datos puede que estén influenciados por el hecho de que, tanto los casos como los controles, se han obtenido de centros de planificación familiar y no de la población general.

Por otro lado, es aceptado por la mayoría de los autores que el uso de métodos "de barrera" (preservativo, diafragma, etc.) constituyen un factor protector frente a la aparición de un cáncer de cuello; quizás por eso sólo haya una relación estadística con el uso de anticonceptivos orales.

### **B.3. Datos sobre consumo de tabaco**

Ninguna hipótesis sobre la relación causal tabaco-cáncer de cérvix es obtenida si no existen estudios rigurosos que vengán a dar apoyo a tal evidencia. Es por ello, que creemos necesario evaluar la validez de aquellos trabajos que no apoyan dicha hipótesis, antes de proceder a considerar aquéllos que sí lo hacen.

De los treinta y cuatro trabajos revisados por nosotros, sólo cuatro no apoyan la hipótesis tabaco-cáncer de cérvix (98, 111, 200, 201). De éstos, tres fueron diseñados para examinar la hipótesis de una asociación causal con otros factores de riesgo, por ejemplo infección por el Virus del Papiloma Humano (98), prácticas sexuales de los esposos (111) o el uso de anticonceptivos orales (200).

En ellos las preguntas sobre consumo de tabaco fueron añadidas accidentalmente y sólo en uno de ellos (200) se incluyó el tabaco en el análisis multivariado para poder evaluar la contribución independiente de varios factores de riesgo. El cuarto de estos estudios (201) fue diseñado para evaluar distintos factores de riesgo, incluido el tabaco, en mujeres menores de 20 años. Teniendo en cuenta que probablemente el tabaco requiere un periodo de latencia algo más elevado para poder producir su efecto, pensamos que los resultados de este estudio estaría subestimando el efecto del tabaco sobre el cáncer de cérvix.

Estos trabajos, además presentan serios problemas metodológicos, ya que los controles no estaban seleccionados adecuadamente.

En dos de estos trabajos, el número de casos y controles que podían incluirse en el estatus de fumadora eran sumamente bajos (inferiores al 30% de todos los casos y controles).

Así que, considerados en conjunto o por separado, estos cuatro estudios no proporcionan una evidencia sustancial que refute la hipótesis tabaco-cáncer de cérvix.

Como ya hemos comentado en varias ocasiones, la variable de confusión más importante para la asociación entre tabaco y cáncer de cérvix es la conducta sexual,

concretamente el número de parejas sexuales, como variable representativa de un posible agente infeccioso transmitido por vía sexual y la edad de la primera relación, como indicador del incremento de la susceptibilidad a edades más jóvenes.

Entre los trabajos que apoyan la hipótesis tabaco-cáncer de cérvix, unos ajustaron en el análisis las dos variables principales de confusión (número de parejas sexuales y edad al primer coito) (64, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185), mientras que otros no especifican las variables de confusión por las que hacen el ajuste.

Un problema existente en la evaluación del papel de las variables es la posibilidad de que la asociación pueda ser debida a una variable no controlada. Esta cuestión ha sido examinada por algunos autores (202, 203) y revisada por Schlesselman (204). El consenso de todos estos autores es que los altos valores obtenidos de O.R. es poco probable que sean explicados por una variable de confusión desconocida. Así que esta evidencia podría estar apoyando la conclusión de que la asociación tabaco-cáncer de cérvix es causal, y que un carcinógeno químico contenido en el tabaco sería responsable de una sustancial proporción de la incidencia de tal enfermedad. Esta afirmación no desprecia de ninguna manera la importancia de la asociación ya establecida entre la infección del Virus del Papiloma Humano y el cáncer de cérvix.

## **CONCLUSIONES**

### **PRIMERA.-**

De los datos socio-demográficos se desprende que no hay diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a la edad, estado civil, nivel educativo, profesión e ingresos, por lo tanto, el estatus socio-económico no supone un factor de riesgo en este tipo de lesiones.

### **SEGUNDA.-**

La edad en la que aparece más frecuentemente esta lesión está situada entre los 30 y los 38 años, siendo además su incidencia más alta entre las mujeres casadas.

### **TERCERA.-**

Al analizar las cuatro variables relacionadas con el consumo de tabaco, se observa que en el grupo de los casos el porcentaje de fumadoras es el doble que en el grupo de los controles y que, si bien la edad de inicio del consumo no se relaciona con la aparición de la neoplasia, no ocurre lo mismo al valorar los años de consumo de tabaco, pudiendo observarse que, mientras que la mayoría de los

casos tienen un consumo superior a diez años, los controles están situados por debajo de los quince años.

#### **CUARTA.-**

La edad del primer coito aparentemente no tiene influencia en la aparición del cáncer de cuello. Sin embargo, al categorizar esta variable en dos grupos establecidos por encima y por debajo de los dieciocho años se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles, luego la precocidad en las relaciones supone un factor de riesgo en esta lesión.

#### **QUINTA.-**

El número de parejas sexuales a lo largo de la vida y la frecuencia de relaciones sexuales son mayores en el grupo de los casos que en el de los controles, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

#### **SEXTA.-**

De los métodos anticonceptivos utilizados por las mujeres objeto de este estudio, sólo el uso de anticonceptivos orales aparece como un factor de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad, independientemente del tiempo de consumo.

#### **SEPTIMA.-**

Las enfermedades de transmisión sexual, en general, suponen un aumento del riesgo de padecer cáncer "in situ" de cuello uterino, ya que todas ellas son más frecuentes entre los casos que entre los controles, siendo la infección producida por el Virus del Papiloma Humano la que presenta una asociación más fuerte con la aparición de la lesión.

#### **OCTAVA.-**

Los parámetros referidos a la historia reproductiva, en nuestra muestra, no están relacionados con el cáncer de cuello uterino.

## **NOVENA.-**

A modo de resumen podríamos decir que la mujer tipo con más probabilidades de padecer un carcinoma "in situ" de cuello uterino sería aquella que fuese: "casada", con una edad comprendida entre los 30 y 38 años, fumadora, que haya iniciado precozmente sus relaciones sexuales, con varias parejas sexuales a lo largo de la vida, con una alta frecuencia de relaciones al mes y que haya padecido anteriormente verrugas genitales.



## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- BOSCH, F.X., MUÑOZ, N. Cáncer de cuello uterino: evidencia epidemiológica actual y nuevas hipótesis sobre los factores de riesgo.  
Revisiones en Salud Pública, 1: 83-110. 1989
- 2.- GONZALEZ MERLO, J. Tratado de Ginecología. Salvat (ed.) Barcelona.  
1988
- 3.- PARAZZINI, F., LA VECCHIA, C. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix.  
Gynecol. Oncol. 39 (1): 40-46. 1990
- 4.- REAGAN, J.W., PATTEN, S. F. Dysplasia: a basic reaction to injury in the uterine cervix.  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 97: 662-665. 1962
- 5.- LANGLEY, F. A., CROMPTON, A. C. Epithelial abnormalities of the cervix uteri. En Rnetchnick, P. (dir): Recent results in cancer research. Vol. 40. 1973
- 6.- DEXEUS, S, CARARACH, M. Progresión y regresión en la Neoplasia Cervical Intraepitelial (NCI). Clínica Ginecológica 12/1: 43-64. 1988

- 7.- VICO DE MIGUEL, J., PANTOJA ROSSO, J., MORENO SERRANO, S.,  
et al. Neoplasia cervical intraepitelial: evolución y seguimiento.  
Toko-Ginecología Práctica 49 (5): 281-284. 1990
- 8.- FOX, C. H. Biologic behaviour of dysplasia and carcinoma in situ.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 99: 960-965. 1967
- 9.- HULKA, B. S. Cytological and histological outcome following an atypical  
cervical smear.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 101: 190-196. 1968
- 10.- BARRON, B. A., RICHART, R.A. A statistical model of the natural history  
of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases.  
J. Natl. Cancer Inst. 41: 1343-1348. 1968
- 11.- RICHART, R. M., BARRON B. A. A follow-up study of patients with  
cervical dysplasia.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 105: 386-397. 1969
- 12.- FINDER, H. K., BOYES, D. A., NICHOLS, T. M., WORTH, J. Cervical  
citology in the control of cancer of the cervix.  
Mod. Med. Can. 25: 9-15. 1970

- 13.- FERENCZY, A. Carcinoma and other malignant tumors of the cervix. En Blaustein, A. (dir): Pathology of the female genital tract. Springer, Berlin. 1977
- 14.- STERN, E., NEELY, P.M. Carcinoma and dysplasia of the cervix. A comparison of rates for new and returning populations. Acta Cytol. 7: 357-361. 1963
- 15.- HALL, J.E., WALTON, L. Dysplasia of the cervix. A prospective study of 206 cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 100: 662-671. 1968
- 16.- GALVIN, G. A., JONES, H.W. Jr., TE-LINDE, R.W. Clinical relationship of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix. J.A.M.A. 149: 744-748. 1952
- 17.- PETERSON, O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. Am. J. Obstet. Gynecol. 72: 1063-1071. 1956
- 18.- KOTTMEIER, H.L. Evolution et traitement des epitheliomas. Rev. Franc. Gynecol. 56: 821-825. 1961

- 19.- CHRISTOPHERSON, W.M., PARKER, J.G., MENDEZ, W.M. Cervix cancer death rates and mass cytologic screening.  
Cancer 26: 808-811. 1970
- 20.- GRAHAM, J.B., SOTTO, L.S., PALONCEK, F.P. Carcinoma of the cervix.  
W.B. Saunders Filadelfia. 1962
- 21.- OKAGAKI, T. Present status between HPV and dysplasia and carcinoma of the cervix.  
XI Congress of Obstet. Gynecol. Berlin. 1985
- 22.- KJELLGREN, O. Massacreening in Sweden for cancer of the uterine cervix.  
Results and epidemiologic effect.  
Acta Obstet. Gynec. Scand. suppl. 65, 56: 5-12. 1977
- 23.- WALTON, R. Reort: Cervical cancer screning programs.  
Can. Med. Assoc. J. 114: 1003-1009. 1976
- 24.- CRAMER, D.W. The role of cervical cytology in the dedining morbidity and mortality of cervical cancer.  
Cancer 34: 2018-2027. 1974

- 25.- DAY, N.G. Effect of cervical cancer screening in Scandinavia.  
Obstet. Gynecol. 63: 714-718. 1984
- 26.- PETTERSON, F., BJOERKHOLM, E., NAESSHURD, I. Evaluation of  
screening for cervical cancer in Sweden: Trends in incidence and mortality.  
Int. J. Epidemiol. 14: 521-527. 1985
- 27.- CACCHINI, S., PIAZZESI, G., CARLI, S. Sensitivity of the screening  
program for cervical cancer in the Florence District.  
Gynecol. Oncol. 33(2): 182-184. 1989
- 28.- LYNGE, E., MADSON, M., ENGHOLM, G. Effect of organized screening  
on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark.  
Cancer Res. 49(8): 2157-2160. 1989
- 29.- FOSTER, J.D., HOLLARD, B., LOURIA, D.B., STIRSON, L. In  
situ/invasive cervical cancer ratios: impact of cancer education and  
screening.  
J. Cancer Educ. 3(2): 121-125. 1988

- 30.- SINGH, P., ILARCHERAN, A. The "Pap" on cervical smear and the role of colposcopy in screening for carcinoma of the cervix.  
Singapore Med. J. 30 (3): 302-305. 1989
- 31.- HILL, G.B. Mortality from malignant neoplasm of the uterus since 1950.  
World Health Stat. Rep. 28: 323-328. 1975
- 32.- ACS, J., HILDESHEIM, A., REEVES, W.C., et al. Regional distribution of human papillomavirus DNA and other risk factors for invasive cervical cancer in Panama.  
Cancer Res. 49 (20): 5725-5729. 1989
- 33.- TASK FORCE, C. Cervical cancer screening programs and natural history of carcinoma of the cervix.  
Can. Med. Assoc. J. 114: 1003-1031. 1976
- 34.- ARISTIZABAL, N., CUELLO, C., CORREA, P., et al. The impact of vaginal cytology on cervical cancer risk in Cali.  
Colombia Int. J. Cancer 34: 5-9. 1984
- 35.- CLARKE, E.A., ANDERSON, T.W. Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case control study. Lancet 2: 1-4. 1979

- 36.- LA VECCHIA, C., DECARLI, A., GENTILE, A., et al. "Pap" smear and the risk of cervical neoplasia. Quantitative estimates from a case-control study  
Lancet 2: 779-782. 1984
- 37.- TWYNS, A.J. The collection of available information: possibilities and limitations of international standardization. En Grundmann G. Ed. Cancer registry (recent results in cancer research), 2nd ed. Berlin. Springer-Verlag. 1975
- 38.- CAYUELA, A., ROJAS, M., BARAHONA, M., et al. Análisis geográfico de la mortalidad por cancer genital femenino y de la mama.  
Toko-Ginecología Práctica 50 (2): 99-106. 1991
- 39.- PARKIN, D.M., JERNSWARD, S.T., MUIR, C.S. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers.  
Bull of the Who 62(2): 163-182. 1984
- 40.- WATERHOUSE, J., MUIR, C., SHANMUGARATNAM, K., POWELL. (Ed.) Cancer Incidence in Five Continents. Vol IV, IARC Scientific Publication. Lyon. 1982



- 41.- RIULIN, M.E. Carcinoma de cuello uterino. Manual de problemas clínicos en Obstetricia y Ginecología. Ed. Salvat. España. 1989
- 42.- DAY, N.E. A new measure of age standardized incidence. Cumulative rates table. En Cancer Incidence in Five Continents, vol. III, IARC Scientific Publication. Lyon. 1976
- 43.- RIOS, J., CORREA, P., HEENSZEL, W. Morbidity from cancer in La Paz, Bolivia.  
Int. J. Cancer 28: 307-314. 1981
- 44.- PERSAUD, V. Cancer incidence in Jamaica, a 18-years analysis (1958-1975).  
West. Ind. Med. J. 25: 201-215. 1976
- 45.- HENSEN, D.E. Meeting highlights. Conference and workshop on cancer epidemiology in Latin America.  
J. Nat. Cancer Inst. 70: 979-985. 1983
- 46.- REEVES, W.C., VALDES, P.F., DE BRITTON, R.C., JOPLIN, C.F.B. Cancer incidence in the Republic of Panama.  
J. Nat. Cancer Inst. 68: 219-225. 1982

- 47.- SIERRA, R., BARRANTES, R. Epidemiology of cancer of the uterine cervix in Costa Rica, 1980-1983.  
Bull. Pan. Am. Health Organ. 23(4): 431-437. 1989
- 48.- DEVESA, S.S., DIAMOND, E.L. Association of breast cancer and cervical cancer incidences with income and education among whites and blacks.  
J. Nat. Cancer Inst. 65: 515-528, 1980
- 49.- CHOU, P., LAI, M.Y., CHANG, H.J. Epidemiology of cervical cancer in the screened population in Taiwan, 1979-1984.  
Chung Hua I Hsuah Tsa Chich 45(4): 209-221. 1990
- 50.- DEVESA, S.S., YOUNG, J.L., BRINTON, L.A. Recent trends in cervix uteri cancer.  
Cancer 64(10): 2184-2190. 1989
- 51.- NAGUIB, S.M., LUNDIN, J. Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by screening program.  
Obstet. Gynecol. 28: 451-459. 1966
- 52.- CUZICK, J., BOYLE, P. Trends in cervix cancer mortality.  
Cancer Surv. 7: 417-439. 1988

- 53.- BENEDET, J.L., MILLER, D.M., NICKERSON, K.G., ANDERSON, G.H.  
The results of criosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five and ten years.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 157: 268-273. 1987
- 54.- PEREZ RUIZ, J., ARCOS DE LA PLAZA, M., MARTINEZ TEJERO, A.,  
SUAREZ TRUJILLO, J. Tratamiento y seguimiento de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) en nuestra seccion de prevencion. Análisis de la década 1973-1982.  
Toko-Ginecologia Práctica 48(1): 15-23. 1989
- 55.- KENNAWAY, E.L. The racial and social incidence of cancer of the uterus.  
Br. J. Cancer 2: 177-212. 1948
- 56.- HENSON, D. and TARONE, R. An epidemiological study of cancer of the cervix.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 525-530. 1977
- 57.- GREENBERG, R.S., CHOW, W.H., LIFF, J.M. Recent trends in the epidemiology of cervical neoplasia.  
Acta Cytol. 33 (4): 463-470. 1989

- 58.- WALKER, A.R., WALKER, B.F., SIWEDI, D., ISAACSON, C. and VAN GELDEREN, C.J. Low survival of south african urban black women with cervical cancer.  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 92 (12): 1272-1278. 1985
- 59.- WEST, D.W., SCHUMAN, K.L., LYON, J.L., et al. Differences in risk estimation from a hospital and a population based case-control study.  
Int. J. Epidemiol. 13: 235-239. 1984
- 60.- BRINTON, L.A., REEVES, W.C., BRERES, M.M., et al. The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women.  
Int. J. Cancer 44 (2): 199-203. 1989
- 61.- ZHANG, G.N., XU, A.Q. Conditional logistic regression analysis and path analysis of risk factors of cervical cancer  
Chung Hua Lin Hsueh chih 11 (4): 212-216. 1990
- 62.- HERRERO, R., BRINTON, L.A., REEVES, W.C., et al. Risk factors for invasive carcinoma of the uterine cervix in Latin America.  
Bull Pan. Am. Health Organ. 24(3): 263-283. 1990

- 63.- BRINTON, L.A., FRAUMENI, J.F. Epidemiology of uterine cervical cancer.  
J. Chron. Dis. 39(12): 1051-1065. 1986
- 64.- PETERS, R.K., THOMAS, D., HAGAN, D.G., HACK, T.M., and  
HENDERSON, B.E. Risk factors for invasive cervical cancer among latinas  
and non-latinas in Los Angeles, country.  
J. Natl. Cancer. Inst. 77 (5): 1063-1077. 1986
- 65.- GAGNON, F. Contribution to the study of the etiology and prevention of  
cancer of the uterine cervix.  
Am. J. Obst. Gynecol. 60: 516-522. 19970
- 66.- FRAUMENI, J.F., LLOYD, J.W., SMITH, E.M., et al. Cancer mortality  
among nuns. Role of marital status in etiology of neoplastic disease in  
women.  
J. Natl. Cancer Inst. 42: 455-468. 1969
- 67.- CROSS, H.E., KENNEL, E.E., LILIERFELD, A.M. Cancer of the cervix in  
an Armish population.  
Cancer: 21: 102-108. 1968

- 68.- GARDNER, J.W., LYON, J.L. Low incidence of cervical cancer in Utah.  
Gynecol. Oncol. 5: 68-80. 1977
- 69.- BOYD, J.T., DOLL, R. A study of the etiology of carcinoma of the cervix  
uteri.  
Br. J. Cancer 18: 419-434. 1964
- 70.- GRAHAM, S., SCHOTZ, W. Epidemiology of cancer of the cervix in  
Buffalo, New York.  
J. Natl. Cancer Inst. 63: 23-27. 1979
- 71.- GARCIA-VALDECASAS, R., MARIN, R., VALENZUELA, M. Epide-  
miologia de las lesiones benignas y premalignas del cuello uterino.  
Toko-Ginecologia Práctica 452: 538-548. 1980
- 72.- MARTIN, E.E. Marital and coital factors in cervical cancer.  
Am. J. Public Health 57: 803-814, 1967
- 73.- PRIDAN, H., LILIENFELD, A.M. Carcinoma of the cervix in jewish women  
in Israel 1960-67. An epidemiological study.  
Israel J. Med. Sci. 7: 1465-1470. 1971

- 74.- FRUCHTER, R.G., NAYERI, K., REMY, J.C. et al. Cervix and breast cancer incidence in immigrant Caribbean women.  
Am. J. Public Health 80(6): 722-724. 1990
- 75.- RIGONI-STERM, D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose che servirono de base alle poche cose dette del dott  
Progr. Pathol. Terap. Sec. 2: 507-517, 1842.
- 76.- NIX, J.T. Study of the relationship of environmental factors to the type and frequency of cancer causing death in nuns.  
Hosp. Prog. 45: 71-75. 1964
- 77.- STOCKS, P. Cancer of the uterine cervix and social conditions.  
Br. J. Cancer 9: 487-494. 1955
- 78.- JONES, E.G., MacDONAL, I., BRESLOW, L. A study of epidemiologic factors in carcinoma of the uterine cervix.  
Am. J. Obstet. Gynecol 76: 1-10. 1958
- 79.- LOMBARD, H.L. POTTER, E. Epidemiological aspects of cancer of the cervix  
Cancer 3: 960-968. 1950

- 80.- TERRIS, M., WILSON, F., SMITH, H. et al. The relationship of coitus to carcinoma of the cervix. *Am J. Public Health* 57: 840-847. 1967
- 81.- DORZHGLOV, B. Risk factors in the manifestations of the principal forms of cancer in the peoples s Republic of Mongolia. *Sante Publique* 32(4): 361-367. 1989
- 82.- ROTKIN, I.D. Adolescent coitus and cervical cancer: associations of related events with increased risk. *Cancer Res.* 27: 603-617. 1967
- 83.- WYNDER, E.L., CORNFIELD, J., SCHROFF, P.D. et al. A study of environmental factors in carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 68: 1016-1052. 1954
- 84.- RUE, M., BORRAS, J.M., MINGOT, M. Mortalidad prematura por cancer en España. *Jano* 4(2): 37-44. 1990
- 85.- BOSCH, F.X., SANJOSE, S. Prevención del cancer genital femenino: aplicabilidad a la situación española. *Jano* 4(2): 45-60. 1990



- 86.- ARGUIS, F., CARRERES, C., NAVARRO, M.C. et al. Estudio retrospectivo de los precursores del cáncer de cuello uterino (CIN) en Aragón. Análisis de los años 1873-1983.  
Toko-Ginecología Práctica 45(7): 383-387. 1986
- 87.- VESSEY M.P. Epidemiology of cervical cancer: Role of hormonal factors, cigarette smoking and occupation. En: Viral etiology of cervical cancer. Basbury Report (ed). Cold Spring Harbor Laboratory, New York. 1986
- 88.- KESSLLER, I.I. Venereal factors in human cervical cancer.  
Cancer 39: 1912-1919. 1977
- 89.- MARCICKI, A.B., WINKLER, B., IRWIN, C.E. et al. Differences in biologic maturation, sexual behaviour, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia.  
J. Pediatr. 115(3): 487-493. 1989
- 90.- SLATTERY, M.L., OVERALL, J.C., ABBOTT, T.M. et al. Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis.  
Am. J. Epidemiol. sup 130(2): 248-258. 1989

- 91.- KJAER, S.K., TEISEN, C., HANGAARD, B.J. Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer.  
Rev. Infect. Dis. 11(3): 426-439. 1989
- 92.- STARINIROVIC, B., GROB, R., RUDLINGER, R. Carcinoma of the cervix uteri and risk factors.  
Eur. J. Gynecol. Oncol. 11(1): 51-56. 1990
- 93.- KJAER, S.K., POLL, P., JENSEN, H. et al. Abnormal papanicolau smear. A population-based study of risk factors in Greenlandic and Danish women.  
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 69(1): 79-86. 1990
- 94.- JONES, C.J., BRINTON, L.A., HAMMAN, R.F. et al. Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case-control study.  
Cancer Res. 50(12): 3657-3662. 1990
- 95.- BARRASSO, R. Cancer of the uterine cervix: epidemiology and virology.  
Rev. Pract. 40(1): 9-11. 1990
- 96.- KLASSEN, A.C., CELENTANO, D.D., BROOKMEYER, R. Variation in the duration of protection given by screening using the pap test for cervical cancer. J. Clin. Epidemiol. 42(10): 1003-1011. 1989

- 97.- HARRIS, R.W.C., BRINTON, L.A., COWDELL, R.H. et al. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri.  
Br. J. Cancer 42: 359-369. 1980
- 98.- REEVES, W.C., BRINTON, L.A., BRERES, M.M. et al. Case control study of cervical cancer in Herrera province, Republic of Panama.  
Int. J. Cancer 36: 55-60. 1985
- 99.- CLARKE, E.A., HATCHER, J., McKNEOWN-EISSEN, G.G. et al. Cervical dysplasia: association with sexual behaviour smoking and oral contraceptive use?  
Am. J. Obstet. Gynecol. 151: 612-616. 1985
- 100.- LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., DECARLI, A. et al. Sexual factors, venereal diseases and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia.  
Cancer 58: 935-941. 1986
- 101.- BRINTON, L.A., HAMMAN, R.F., HUGGIN, G.R. et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer.  
J. Natl. Cancer Inst. 79: 23-30. 1987

- 102.- MATORRAS, R., GOMEZ-CRESPO, A., MONTOYA, L. et al. Factores de riesgo en el cáncer de cuello uterino.  
Toko-ginecología Práctica 47(5): 248-252. 1988
- 103.- COPPLASON, M., REID, B. The etiology of squamous carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.* 32: 432-435. 1968
- 104.- CHANG, A.R. The socioeconomic status of women attending a New Zealand colposcopy clinic.  
*Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 23(3/1): 200-203. 1989
- 105.- MCGREGOR, J.E., INNES, G. Carcinoma of penis and cervix (letter).  
*Lancet* 1: 1246-1247. 1980
- 106.- LI, J., LI, P.F., BLOT, W.J. et al. Correlation between cancer of the uterine cervix and penis.  
*Chin. Natl. J. Cancer Inst.* 69: 1063-1065. 1982
- 107.- VIÑES, J.J., ASCUNCE, N. Correlación entre la incidencia del cancer de cervix y el cáncer de pene.  
*Oncología* 9: 324-333. 1986

- 108.- MARTINEZ, I. Relationship of squamous cell carcinoma of the cervix uteri to squamous cell carcinoma of the penis.  
Cancer 24: 777-780. 1969
- 109.- GRAHAM, S., PRIORE, R., GRAHAM, M. et al. Genital cancer in wives of penile cancer patients.  
Cancer 44: 187-189. 1980
- 110.- SMITH, P.G., KINLEN, L.J., WHITE, G.C. et al. Mortality of wives of men dying with cancer of the penis.  
Br. J. Cancer 41: 422-428. 1980
- 111.- ZUNZUNEGUI, M.V., KING, M.C., CORIA, C.F. et al. Male influence on cervical cancer risk.  
Am. J. Epidemiol. 123: 302-307. 1986
- 112.- BUCKLEY, J.D., DOLL, R., HARRIS, R.W.C. et al. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri.  
Lancet 2: 1010-1115. 1981
- 113.- BURKE, L. Colposcopy of intraepithelial neoplasia cervix, vagina, and vulva. XI world Congress Obstet. Gynecol. Berlin 1985

- 114.- TURNER, M.J., BRIETENBACH, V., WHITE, J. O. et al. Contraceptive practices of patients referred for colposcopy with an abnormal cervical smear.  
Ir. Med. J. 82(2): 62-63. 1989
- 115.- BARRON, B.A., RICHART, R.M. An epidemiologic study of 7.000 women in Barbados, West Indies.  
Cancer 27: 978-986. 1971
- 116.- MALIPHANT, R.G. The incidence of cancer of the uterine cervix.  
Br. Med. J. 1: 978-980. 1949
- 117.- WAHI, P.N., MALI, S., LUTHRA, U.K. Factors influencing cancer of uterine cervix in North India.  
Cancer 25: 1221-1224. 1969
- 118.- BLAIR, A., STEWART, P.A., TOLBERT, P.E. et al. Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners.  
Br. J. Ind. Med. 47(3): 162-168. 1990

- 119.- COIBION, M., GUANIER, C., MILOW, A. et al. The value of screening using cervicography in dysplasia and neoplasms of the uterine cervix.  
Rev. Med. Brux. 11: 16-20. 1990
- 120.- CHRISTOPHERSON, W.M., PARKER, J.E., GRAY, L.A. (dir): Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri, cap. 13.  
Charles C. Thomas, Springfield 1964
- 121.- POLAN, P. R., ROMNEY, S.L. Cellular binding proteins for vitamin A in the normal human uterine cervix and in dysplasias.  
Cancer Res. 39: 3114-3118. 1979
- 122.- ROMNEY, S.L., POLAN, P.R., DUTTAGUPTA, C. ET AL. Retinoids and the prevention of cervical dysplasias.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 141: 890-894. 1979
- 123.- MARSHALL, J.R., GRAHAM, S., BYERS, T. et al. Diet and smoking in the epidemiology of cancer of the cervix.  
J. Natl. Cancer Inst. 70: 847-851. 1983

- 124.- BERNSTEIN, A., HARRIS, B. The relationship of dietary and serum vitamin A to the occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148: 309-312. 1984
- 125.- LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., DECARLI, A. et al. Dietary vitamin A and the risk of invasive cervical cancer. *Int. J. Cancer* 34: 319-322. 1984
- 126.- ZIEGLER, R.G., BRINTON, L.A., HAMMAN, R.F. et al. Diet and the risk of invasive cervical cancer among white women in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 132(3): 432-445. 1990
- 127.- BUTTERWORTH, C.E., HATCH, K.D., GARE, H. et al. Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *Am. J. Clin. Nutr.* 35: 73-82. 1982
- 128.- ROMNEY, S.L., DUTTAGUPTA, C. et al. Plasma vitamin C and uterine cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151: 976-980. 1985



- 129.- WASSERTHEIL-SMOLLER, S., ROMNEY, S.L., ROSET, J. et al. Dietary vitamin C and uterine cervical dysplasia.  
Am. J. Epidemiol. 114: 714-722. 1981
- 130.- RAWLS, W.E., LAVERY, C., MARRETT, L.D. et al. Comparisson of risk factors for cervical cancer in different populations.  
Int. J. Cancer 37: 537-546. 1986
- 131.- GRAHAM, S., RAWLS, W., SWARCON, M. et al. Sex partners and herpes simplex virus type 2 in the epidemiology of cancer of the cervix.  
Am. J. Epidemiol. 115: 729-735. 1982
- 132.- SEGURA, T., ROJAS, B., FERNANDEZ, A. et al. El diagnóstico serológico del virus herpes simplex en la neoplasia cervical intraepitelial y en la cervicitis.  
Toko-Ginecologia Práctica 46(6): 259-261. 1987
- 133.- ROTOLA, A. Herpes simplex virus and human cancer. III Search for relationship of herpes simplex antibodies and cervical dysplasia and labial neoplasia.  
J. Tumori 69: 83-87. 1983

- 134.- STENBACK, F., CURTIS, G., JACOBS, A.J. Viral agents in two-stage cervical carcinogenesis: an experimental study in mice.  
Gynecol. Oncol. 32(2): 218-223. 1989
- 135.- BROCK, K.E., McLENNAN, R., BRINTON, L.A. et al. Smoking and infections agents and risk of in situ cervical cancer in Sydney, Australia.  
Cancer Res. 49(17): 4925-4928. 1989
- 136.- REEVES, W.C., RAWLS, W.E., BRINTON, L.A. Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer.  
Rev. Infect. Dis. 11(3): 426-439. 1989
- 137.- BOYLE, C.A., LOWELL, D.M., KELSEY, J.L. et al. Cervical intraepithelial neoplasia among women with papillomavirus infection compared to women with Trichomonas infection.  
Cancer 64(1): 168-172. 1989
- 138.- REEVES, W.C., BRINTON, L.A., GARCIA, M. et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America.  
N. Engl. J. Med. 320(22): 1433-1441. 1989

- 139.- NEGRINI, B.P., SCHIFFMAN, M.H., KURMAN, R.J. et al. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix.  
Cancer Res. 50 (15): 4670-4675. 1990
- 140.- PUEYO, I., PEREIRO, R. Condilomas acuminados. En: Enfermedades de Transmisión Sexual para atención primaria.  
Junta de Andalucía. 1988
- 141.- MITCHELL, H., DRAKE, M., MEDLEY, G. Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papillomavirus infection.  
Lancet March, 573-575. 1986
- 142.- SANDINO, J.M. Factores de riesgo en el carcinoma invasor de cuello uterino. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 1992
- 143.- SYNJAREN, K.J. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer.  
Review article. APMIS. 97 (11): 957-970. 1989



- 144.- SCHACHTER, J., HILL, E.C., KING, E.B. et al. Clamidy trachomatis and cervical neoplasia.  
J.A.M.A. 248: 2134-2138. 1982
- 145.- MEISELS, A. Cytology and hystology of viral infections of the cervix.  
XI World Congress Obstet. Gynecol. Berlin 1985
- 146.- ARCOS DE LA PLAZA, M., GONZALEZ, J.V., MOROLLON, M.S. et al.  
Clamidias y displasia.  
Progr. Obstet. Ginecol. 28 (3): 173-179. 1985
- 147.- ZUR HANSEN, H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events.  
Lancet 2: 1370-1372. 1982
- 148.- GOVAN, A.D. Aberrant glandular polypi of the uterine cervix associated with contraceptive pills: pathology and pathogenesis.  
J. Clin. Pathol. 22: 84-89. 1969
- 149.- WILKINSON, E., DUFOUR, D.R. Pathogenesis of microglandular hyperplasia of the cervix uteri.  
Obstet. Gynecol. 47: 189-194. 1976

- 150.- NICHOLS, T.M., FIDLER, H.K. Myroglandular hyperplasia in cervical cone biopsies taken for suspicious and positive cytology.  
Am. J. Clin. Pathol. 56: 424-429. 1971
- 151.- FLUHMANN, C.F. The uterine cervix from adolescent to menopause.  
Br. J. Obstet. Gynecol. 82: 81-99. 1975
- 152.- CERBIA, E. et al. Histologic study of the uterine cervix during oral contraception with ethynodiol diacetate and mestranol.  
Obstet. Gynecol. 35: 381-388. 1970
- 153.- GALL, S.A. et al. The morfologic affects of oral contraceptive agents on the cervix.  
J. Am. Med. Assoc. 207: 2243-2247. 1969
- 154.- IDE, P. Observations cytologiques de frottis cervico-vaginaux sous contraception hormonale.  
Rev. Cytol. Clin. 5: 105-112. 1972
- 155.- MINGEOT, R., FIEVEZ, C.L. Endocervical changes with the use of synthetic steroids.  
Obstet. Gynecol. 44: 53-59. 1974

- 156.- IRWIN, K.L., ROSERO-BIXBY, L., OBERLE, N.W. et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix.  
Cancer Res. 47: 3886-3888. 1987
- 157.- BARTEN, G. What is the role of cigarette smoking and various methods of contraception in the development of cervix cancer and its precancerous conditions?  
Zentral. Gynakol. 112 (7): 437-443. 1990
- 158.- BRINTON, L.A., REEVES, M.M., BRERES, M.M. et al. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer.  
Int. J. Epidemiol. 19 (1): 4-11. 1990
- 159.- LA VECCHIA, C., DECARLI, A., FASOLI, M. et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract. Interim results from a case control study.  
Br. J. Cancer 54: 311-317. 1986
- 160.- BRINTON, L.A., HOGGINS, G.R., LEHMAN, H.F. et al. Long term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer.  
Int. J. Cancer 38: 339-344. 1986

- 161.- VESSEY, M.P., McPHERSON, K., LAWLESS, M. et al. Neoplasia of the cervix uteri and contraception : a possible adverse effect of the pill.  
Lancet 22: 930-934. 1983
- 162.- ANDOLSEK, L., KOVACIC, J., KOZUH, M. et al. Influence of oral contraceptives on the incidence of premalignant and malignant lesions of the cervix.  
Contraception 28: 505-519. 1983
- 163.- PARAZZINI, F., NEGRI, E., LA VECCHIA, C. et al. Barrier methods of contraception and the risk of cervical neoplasia.  
Contraception 40 (5): 519-530. 1989
- 164.- BARTON, S.E., HOLLYNWORTH, A., MEDDOX, P.H. et al. Possible cofactors in the etiology of cervical intraepithelial neoplasia. An immunopathologic study.  
J. Reprod. Med. 34 (9): 613-616. 1989
- 165.- MATOS, A.J., SIMMONS, R.L., NAJARIAN, J.S. Chronic antigenic stimulation, herpesvirus infection and cancer in trasplant recipients.  
Lancet 1: 1277-1279. 1975

- 166.- SCHNEIDER, V., KAY, S., LU, H.M. Immunosupresion as a high-risk factor in the development of condyloma accuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol.* 27: 220-224. 1983
- 167.- HOOVER, R. Effects of drugs-immunosuppression. En *Origins of human cancer*, Cold Spring Harbor Laboratory. 369-379. 1977
- 168.- MATOS, A.J., SIMMONS, R.L., KJELLSHARD, C.M. et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1: 883-885. 1975
- 169.- HALPERT, R., FRUCHTER, R.G., SEDLIS, A. et al. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal tranplant patients. *Obste. Gynecol.* 68: 251-258. 1986
- 170.- MacLEAN, A.B., LYNN, K.L., BARLEY, R.R. et al. Colposcopic assessments of the lower gwnital tract in female renal trasplants recipients. *Clin. Nephrol.* 26: 45-47. 1986
- 171.- PORRECO, R., PENN, I., GREER, B. et al. Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstet. Gynecol.* 45: 359-364. 1975



- 172.- KALDER, J.M., DAY, N.E., BARD, P. Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin s disease: an international collaborative study among cancer registries.  
Int. J. Cancer 39: 571-583. 1987
- 173.- WILKELSTEIN, W. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis.  
Am. J. Epidemiol. 106: 257-259. 1977
- 174.- BRINTON, L.A., SCHAIRER, C., HEENSZEL, W. et al. Cigarette smoking and invasive cervical.  
J.A.M.A. 255: 3265-3269. 1985
- 175.- IARC WORKING GROUP. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenetic risk of chemicals to humans. vol. 38. IARC  
1980
- 176.- WIGLE, D.T., NAO, Y., GRACE, M. Smoking and cancer of the uterine cervix hypothesis. Am. J. Epidemiol. 111: 125-127. 1980
- 177.- STELLMAN, S.D., AUSTIN, H., WYNDER, E.L. Cervix cancer and cigarette smoking: a case control study.  
Am. J. Epidemiol. 111: 383-388. 1980

- 178.- CLARKE, E.A., MORGAN, R.W., NEWMAN, A.M. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: additional from a case control study.  
Am. J. Epidemiol. 115: 59-66. 1982
- 179.- LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., DECARLI, A. et al. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia.  
Am. J. Epidemiol. 123: 22-29. 1986
- 180.- TREVATHAN, E., LAYDE, P., WEBSTER, L.A. et al. Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix.  
J.Am. Med. Assoc. 250: 499-502. 1983
- 181.- LAYDE, P.M., BROSTE, S.K. Carcinoma of the cervix and smoking.  
Biomed Pharm. 43 (3): 161-165. 1989
- 182.- SLATTERY, M.L., ROBISON, L.M., SCHWMAN, T.K. et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer.  
J.A.M.A. 261 (11): 1593-1598. 1989
- 183.- HERRERO, R., BRINTON, L.A., REEVES, W.C. et al. Invasive cervical cancer and smoking in Latin America.  
J. Natl. Cancer Inst. 81 (3): 205-211. 1989

- 184.- LICCIARDONE, J.C., WILKINS, J.R., BROWNSON, R.C. et al. Cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of uterine cervical cancer. *Int. J. Epidemiol.* 18 (3): 533-537. 1989
- 185.- SASSON, I.M., HALY, N.J., HOFFMANN, D. et al. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix. Smoke constituents in cervical mucus. *N. Engl. J. Med.* 312: 315-316. 1985
- 186.- HOLLY, E.A., PETRAKES, N.L., FRIEND, N.F. et al. Mutagenic mucus in the cervix of smokers. *J. Natl. Cancer Inst.* 76: 983-986. 1986
- 187.- SHIFFMAN, M.H., HALEY, N.J., FELSON, J.S. et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res.* 47: 3886-3888. 1987
- 188.- GREENBERG ER, VESSEY M., MCPHERSON K., YATES D. Cigarette smoking and cancer of the uterine cervix. *Br. J. Cancer.* 51: 139-141. 1985.

- 189.- HYRAYAMA, T. Smoking and cancer. A prospective study on cancer epidemiology based on a census population in Japan. En: Proceeding of the third world conference on smoking and health.  
US Department of health, education and Welfare. 2:65-72. 1975.
- 190.- CEDERLOF, R., FRIBERG, L., HRUBEC, Z; LORICH, V. The relationship of smoking and some social covariables and cancer morbidity. A ten year follow up in a probability sample of 55.000 swedish subjects aged 18 to 69, stockholm.  
Department of enviromental Hygiene the Karolinska Institute, 1975.
- 191.- GILI, M., MARTINEZ-CAÑAVATE, E., NIETO, C. Los estudios de casos y testigos. Los estudios transversales.  
Enf. Infec. y Microbiol. Clin. 7:559-563. 1989.
- 192.- SCHLESSELMAN J.J. Sample size requirements in cohort and case control studies of disease.  
Am. J. Epidemiol. 99 (6): 381-384. 1974.
- 193.- LLORENT, V. Factores sociales que inciden en el consumo de tabaco. Estudio comparativo y bases para una educación preventiva. Serie Manuales, nº 16. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla. 1990.

- 194.- COLE, P. The evolving case-control study.  
J. Chron. Dis. 32:15-27. 1979.
- 195.- SACKETT, D.L. Bias in analytic research.  
J. Chron. Dis. 32: 51-68. 1979.
- 196.- SCHLESSELMAN, J.J. Case-control studies. Desing, conduct analysis.  
Nueva York, Oxford University Press. 1982.
- 197.- GEEMBERG RS., IBREHIM MA. The case-control study.  
Hlland W, Detels R., Xnox G., Oxford Textbook of public health. Vol. III.  
Investigative methods in public health. Oxford. Oxford University Press.  
1987: 123-143.
- 198.- LIBERATOS, P. LINK, B., KELSEY, J. The measurement of social class in  
epidemiology.  
Epidemiol. Rev. 10: 87-121. 1988.
- 199.- BRINTON, L.A., HAMMAN, R.F., HUGGINS, G.R., y cols. Sexual and  
reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer.  
J. Natl. Cancer Inst. 79: 23-30. 1987.

- 200.- CELENTANO, D.D. KLASSEN, A.C., y cols. The role of contraceptive use in cervical cancer: The Mariland cervical cancer case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 126: 592-604. 1987.
- 201.- ZANINETTI, P., FRANCESCHI, S. BACCOLO, M. y cols. Characteristics of woman under 20 with cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Epidemiol.* 15: 477-481. 1986
- 202.- CORNFIELD, J., HAENSZEL, W., HAMMOND, E.C. y cols. Smoking and lung cancer: recent evidence and discussion of some questions. *J. Natl. Cancer Inst.* 22: 173-203. 1959.
- 203.- BROSS., I.D.J. Spurious effects from an extraneous variable. *J. Chronic Dis.* 19: 637-647. 1966.
- 204.- SCHLESSELMAN, J.J. Assesing effects of confounding variables. *Am. J. Epidemiol.* 108: 3-7. 1978.
- 205.- ROTHMAN, K.J. Intervalos de confianza de la razón de ventaja con datos estratificados de caso-control. En: Rothman, K.J. *Epidemiología moderna*. Ed. Díaz de Santos, S.A. Madrid 1987.

206.- BRESLOW, N.E., DAY, N.E. Statistical methods in cancer research. Vol 1.  
The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications n° 32.  
Lyon. International Agency for Research on Cancer, 1980.

## **ANEXOS**



# ANEXO 1

## ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA SOBRE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

---

Número

1.- Caso-Control

1.- Caso

2.- Control

2.- Edad

3.- Estado civil

1.- Soltera

2.- Casada/Pareja

3.- Separada/Divorciada

4.- Viuda

9.- NS/NC

4.- Nivel de educación

1.- Sin estudios

2.- Estudios Primarios

3.- Graduado Escolar

4.- Formación Profesional

5.- Bachiller Superior

6.- Estudios Superiores

9.- NS/NC

5.- Profesión

\_\_\_\_\_

6.- Ocupación actual

\_\_\_\_\_

7.- Ingresos

1.- <100.000 pts./mes

2.- 100.000 a 300.000 pts./mes

3.- >300.000 pts./mes

9.- NS/NC

## TABACO

- 8.- Estatus de fumadora
- 1.- No fuma
  - 2.- Fumadora habitual
  - 3.- Exfumadora habitual
  - 4.- Fumadora esporádica
  - 5.- Exfumadora esporádica
  - 9.- NS/NC

9.- Edad de inicio del consumo:

10.- Años de consumo

- 11.- Consumo diario
- 1.- De 1 a 9 cigarrillos
  - 2.- De 10 a 19 cigarrillos
  - 3.- Más de 19 cigarrillos
  - 9.- NS/NC

## ACTIVIDAD SEXUAL

12.- Edad del primer coito

13.- Número de parejas sexuales a lo largo de la vida  
(Relación marital: más de 2 meses).

14.- Número de relaciones esporádicas.

15.- Actualmente, media de relaciones sexuales al mes

## ANTICONCEPCIÓN

16.- Utiliza método anticonceptivo

- 1.- Sí
- 2.- No
- 9.- NS/NC

17.- Tipo

- 1.- Preservativo
- 2. Diafragma
- 3.- DIU
- 4.- Orales
- 5.- Otros
- 9.- NS/NC

18.- Anticoncepción previa

- 1.- Preservativo
- 2. Diafragma
- 3.- DIU
- 4.- Orales
- 5.- Otros
- 9.- NS/NC

19.- Tiempo con anticonceptivos orales

## E.T.S. Y EMBARAZOS

20.- Enfermedades de transmisión sexual

- 1.- Verrugas o condilomas
- 2.- Herpes genital
- 3.- Gonorrea
- 4.- Sífilis
- 5.- Hongos
- 6.- Tricomonas
- 7.- Cocos y/o haemophilus
- 8.- Otras
- 9.- NS/NC

21.- Enfermedades de transmisión sexual de la/s pareja/s

- 1.- Verrugas o condilomas
- 2.- Herpes genital
- 3.- Gonorrea
- 4.- Sífilis
- 5.- Hongos
- 6.- Tricomonas
- 7.- Cocos y/o haemophilus
- 8.- Otras
- 9.- NS/NC

22.- Número de embarazos

--	--

23.- Número de abortos

- 1.- Espontáneos
- 2.- Provocados


24.- Número de hijos

--	--

## ANEXO 2

### CODIGO PROFESIONAL

#### CODIGO

(1) Trabajadores asalariados en la agricultura y similares:

Jornaleros, obreros agrícolas, pastores, pescadores, leñadores, mineros, etc.

(2) Trabajadores agrícolas independientes:

Propietarios explotadores de su tierra, arrendatarios, aparceros, etc.

(3) Trabajadores manuales no cualificados de la industria, del comercio o de servicios:

Obreros no cualificados, domésticos, obreros semi-cualificados, mozos de café, etc.

(4) Trabajadores manuales cualificados de la industria, del comercio o de servicios:

Obreros cualificados, capataces, mecánicos, dibujantes, carpinteros, etc.

5) Artesanos independientes y pequeños empresarios (hasta dos asalariados):

Patrones panaderos, patrones zapateros, etc.

- (6) Empleados no manuales de la industria, del comercio o de servicios destinados a algunas funciones que exigen en principio solamente una formación escolar secundaria:

Vendedores, empleados, secretarios, representantes, contadores, maitres de hotel, técnicos, etc.

- (7) Profesiones liberales, cuadros dirigentes, jefes de empresas (no menos de tres asalariados) con cargos que en principio requieren de un nivel escolar superior:

Altos funcionarios, profesores, ingenieros, enfermeros, asistentes sociales, músicos, etc.

- (8) Otros. En este grupo se incluyen trabajos tales como amas de casa, religiosos, estudiantes, etc.

a Alicia Vazquez Pelomo  
Vibración de factores de riesgo y socio-demográficos  
en el cáncer "in situ" de cuello uterino.

sobreschete "en bande"

17

Marzo

99

El Social

El Doctorado

