

Características epidemiológicas de una población que accedió al Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en Uruguay

Dres. Guillermo Rodríguez*, Enrique Barrios†, Juan Vasallo‡

Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer

Resumen

Se analiza por primera vez en nuestro país una muestra de población de 96.858 mujeres que accedieron a un Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino con el objetivo de obtener una caracterización epidemiológica. En la población estudiada se encontró una prevalencia de resultados con diferente grado de relación con el cáncer de cuello uterino de 1,20%. Los factores epidemiológicos que se asociaron con mayor frecuencia a resultados de Papanicolaou vinculados con el cáncer de cuello uterino fueron las enfermedades de transmisión sexual HPV (virus del papiloma humano) y HIV (virus de inmunodeficiencia humana), el hábito de fumar y la ausencia de controles preventivos previos. Se plantea la necesidad de aumentar la cobertura preventiva en la población de mujeres carente de recursos.

Palabras clave: *NEOPLASMAS DEL CUELLO UTERINO - epidemiología.
NEOPLASMAS DEL CUELLO UTERINO - prevención y control.
URUGUAY - epidemiología*

Introducción

El cáncer de cuello uterino ocupa el tercer lugar en incidencia en las mujeres de Uruguay después del cáncer de mama y colon y recto⁽¹⁾. Es responsable de la muerte de más de 100 mujeres por año⁽²⁾.

Estas muertes pudieron haberse evitado si se hubiera realizado el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones

precursoras en forma oportuna y adecuada. La selección correcta de la población en riesgo, la identificación de las probables portadoras de lesiones y el oportuno y adecuado tratamiento de las lesiones precursoras del cáncer de cuello constituyen los objetivos centrales de los Programas de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino.

El comportamiento biológico del cáncer de cuello uterino es bien conocido y su aparición se produce a partir

* Ex Profesor Adjunto de Clínica Ginecocológica "C".
Coordinador del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.

† Profesor Agregado de Biofísica, Facultad de Medicina.
Programa de Vigilancia Epidemiológica de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.

‡ Coordinador del Programa de Vigilancia Epidemiológica de la

Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.

Correspondencia: Dr. Guillermo Rodríguez
Brandzen 1961, Piso 12, CP 11200. Montevideo, Uruguay.
E-mail: ppecu@urucan.org.uy

Recibido: 30/9/04.

Aceptado: 9/8/05.

de lesiones precancerosas perfectamente conocidas. Desde su descripción inicial las displasias severas y el carcinoma in situ se consideraron como los verdaderos precursores del cáncer de cuello uterino^(3,4). La nomenclatura de estas lesiones precursoras ha variado en posteriores clasificaciones, llamándose neoplasia intraepitelial grados 2 y 3^(5,6), y últimamente lesiones intraepiteliales de alto grado. El conocimiento y la identificación de estas lesiones precursoras y el correcto tratamiento de las mismas con métodos adecuados evitan la aparición del cáncer de cuello uterino y, por lo tanto, la muerte de la mujer. En muchos casos se puede conservar el aparato genital íntegro, manteniendo la fertilidad y una vida sexual plena⁽⁷⁾.

Las lesiones precursoras y el cáncer de cuello comparan reconocidos factores de riesgo, hallándose su mayor prevalencia en mujeres que provienen de un medio socioeconómico con necesidades básicas insatisfechas, carentes de asistencia médica mutua y usuarias de los servicios de asistencia médica del Ministerio de Salud Pública (MSP).

El Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en Uruguay (PPCCU) iniciado por la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) en el año 1994 está dirigido a una población blanco que son las usuarias del MSP, quienes son captadas en la consulta gineco-obstétrica de sus dependencias y/o mediante la citación de las mujeres en riesgo a sus domicilios por agentes comunitarios y asistentes sociales. La selección de las probables portadoras de lesiones precursoras se realiza mediante la colpocitología oncológica o test de Papanicolaou. A las pacientes portadoras de colpocitologías patológicas se les realiza complementariamente la biopsia dirigida por colposcopia. El tratamiento de las lesiones precursoras así como los cánceres invasores detectados se realiza en las dependencias del MSP del interior o en Montevideo según su complejidad.

Los resultados de las colpocitologías oncológicas, así como los resultados de los diagnósticos histológicos, se ingresan a una base de datos centralizada en la CHLCC. Una vez por año se hace el seguimiento de las pacientes portadoras de cáncer invasor y lesiones precursoras comprobando si completaron su tratamiento, si llevaron a cabo sus controles periódicos y si eventualmente se han registrado fallecimientos.

Objetivo general: caracterizar los factores epidemiológicos de la población usuaria del MSP, proveniente de los centros que participan del PPCCU, que se sometieron a screening en el período comprendido entre agosto de 1995 y diciembre de 2002 (ver apéndice). En particular determinar la asociación con los factores de riesgo más relevantes y conocidos de esta enfermedad⁽⁸⁾.

Material y método

Se analizaron los resultados citológicos correspondientes a 96.858 pacientes usuarias de los servicios del MSP de Montevideo y del interior desde agosto de 1995 a diciembre de 2002. En aquellos casos en que la usuaria se había realizado más de un extendido citológico fue seleccionado el estudio que expresó la patología de más alto grado.

Se consideraron resultados patológicos o vinculados a cáncer de cuello todos aquellos que fueron informados como lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL) o cáncer. Los demás resultados se consideraron como no vinculados a cáncer de cuello debido a su baja probabilidad de evolucionar a cáncer de cuello⁽⁹⁾.

Se analizó la edad promedio de la muestra y el número de controles que se habían realizado las usuarias.

Dentro de los datos epidemiológicos se analizaron la edad, el hábito de fumar, el método anticonceptivo utilizado, el comportamiento sexual informado, los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y la edad de la primera relación sexual.

Métodos estadísticos. Las pruebas de independencia para variables cualitativas se llevaron a cabo utilizando el test de chi 2. Cuando fue necesario se utilizó la corrección de Yates y eventualmente el test exacto de Fisher. El nivel de significación estadística fue establecido en 5%. La intensidad de la asociación entre variables cualitativas se expresó a través de los Odds Ratio, acompañados por sus correspondientes intervalos de confianza de 95%.

Luego del análisis univariado el estudio fue completado con un análisis multivariado. En este último se estudió el riesgo de padecer lesiones de alto grado (H-SIL) o cáncer en relación con las variables previamente referidas (factores de riesgo). Este análisis se llevó a cabo a través del ajuste de un modelo de regresión logística⁽¹⁰⁾.

Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software SAS 6.12⁽¹¹⁾.

Resultados

La edad promedio fue de 36,6 años con una mínima de 16 y una máxima de 98 años (tabla 1). En 0,38% de los registros la variable edad no fue consignada o el dato fue considerado erróneo, de este modo el análisis de la distribución de edades se realizó sobre 96.488 registros. En nuestros resultados el promedio de edad de las lesiones de alto grado fue de 34,3 y para el cáncer invasor fue de 49,0.

En la tabla 2 se muestra la distribución porcentual de los resultados del diagnóstico citológico. Se encontraron 1.122 (1,20%) de extendidos patológicos y con algún grado de vinculación con cáncer de cuello uterino. En la tabla

Tabla 1. Distribución de edades según diagnóstico citológico

	<i>N</i>	<i>Edad promedio</i>	<i>DS(*)</i>	<i>Rango</i>
No vinculado	95.366	36,6	13,6	(16-98)
H-SIL	865	34,3	10,5	(14-79)
Cáncer invasor	257	49	14,3	(17-84)
Total	96.488	36,6	13,6	(16-98)

(*) DS: desvío estándar. H-SIL: lesiones intraepiteliales de alto grado

Tabla 2. Distribución de los resultados de las colpocitologías de acuerdo al diagnóstico citológico

<i>Diagnóstico citológico</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
No vinculados a cáncer	95.366	98,80
H-SIL	865	0,90
Cáncer	257	0,30

H-SIL: lesiones intraepiteliales de alto grado

Tabla 3. Número de controles de colpocitologías previas a la actual, realizadas por las mujeres captadas por el programa

<i>Número de controles</i>	<i>Mujeres</i>
Cero control	51.354
Un control	21.010
Dos controles	8.983
Tres controles	5.398
Más de tres controles	10.113
Total	96.858

3 se muestra el número de colpocitologías previas a la actual realizadas en la población de mujeres captadas por el programa. El número promedio de controles por paciente fue de 1,29. La edad promedio de la primera relación sexual fue de 17,67 años.

En la tabla 4 se expone la relación existente entre el hábito de fumar y el resultado de la colpocitología patológica entre las mujeres captadas por el programa. Se observa una asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar y el carácter patológico del extendido de

Tabla 5. Frecuencia de antecedentes de enfermedades de transmisión sexual

<i>Enfermedades</i>	<i>%</i>
HPV	2,1
Infección genital alta	1,7
Sífilis	0,7
Herpes	0,4
HIV	0,1

HPV: virus del papiloma humano
HIV: virus de inmunodeficiencia humana

Papanicolaou ($p=0,001$, $OR=1,51$, $IC95\%: 1,31, 1,74$).

La tabla 5 detalla la frecuencia del antecedente de infecciones de transmisión sexual. Se observa (tabla 6) una asociación que resultó estadísticamente significativa entre el antecedente de virus del papiloma humano (HPV) y la presencia de citología patológica ya sea para cáncer o H-Sil ($p=0,001$, $OR=3,28$, $IC95\%: 2,55, 4,20$). También se observó una asociación estadísticamente significativa entre la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y la presencia de citología patológica ($p=0,001$, $OR=6,71$, $IC95\%: 3,26, 13,81$) (tabla 7).

En la muestra analizada, las variables antecedentes de infección por herpes, sífilis y enfermedad inflamatoria pélvica no resultaron asociarse significativamente al riesgo de padecer colpocitologías patológicas.

En la tabla 8 se muestran los métodos anticonceptivos más utilizados. La píldora, el dispositivo intrauterino y el condón fueron los más frecuentes en esta población. Se destaca que 35% de la población estudiada no usaba ningún método anticonceptivo.

Tabla 4. Distribución de las mujeres captadas por el programa en relación con el hábito de fumar y el resultado de la colpocitología oncológica

<i>Diagnóstico citológico</i>	<i>Fuma</i>	<i>No fuma</i>	<i>Total</i>
Vinculados a cáncer	441	365	806
No vinculados a cáncer	24.023	30.236	54.259
Total	24.464	30.601	55.065

Tabla 6. Distribución de las mujeres captadas por el programa en relación con la infección por HPV

<i>Diagnóstico citológico</i>	<i>HPV</i>	<i>No HPV</i>	<i>Total</i>
Vinculado a cáncer	72	1.050	1.122
No vinculados a cáncer	1.968	93.398	95.366
Total	2.040	94.448	96.488

HPV: virus del papiloma humano

Tabla 7. Distribución de las mujeres captadas por el programa en relación con la infección por HIV

<i>Diagnóstico citológico</i>	<i>HIV</i>	<i>No HIV</i>	<i>Total</i>
Vinculado a cáncer	8	1.114	1.122
No vinculados a cáncer	102	95.264	95.366
Total	110	96.378	96.488

HIV: virus de inmunodeficiencia humana

Tabla 8. Métodos anticonceptivos más utilizados

<i>Método anticonceptivo</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Ninguno	33.585	35
Píldora	17.331	18
Embarazo actual	12.256	13
DIU	11.842	12
Condón	11.819	12
Otros	9.655	10
Total	96.488	100

DIU: dispositivo intrauterino

Tabla 9. Asociación entre método anticonceptivo utilizado y la frecuencia relativa de patología en la colpocitología oncológica

<i>Método anticonceptivo</i>	<i>Número</i>	<i>FR de PAP patológico</i>
Píldora	193	1,11
Ninguno	411	1,22
Condón	117	0,99
DIU	107	0,90
Otros	294	1,34
Toda la muestra	1.122	1,16

DIU: dispositivo intrauterino; PAP: papanicolau; FR: frecuencia relativa

En la tabla 9 se muestra la relación entre el método anticonceptivo (MAC) utilizado y la presencia de colpocitologías patológicas. La categoría Otros incluye una variada gama de métodos anticonceptivos. Si se ex-

Tabla 10. Uso de método de anticoncepción y citología patológica

<i>PAP</i>	<i>MAC*</i>	<i>No MAC†</i>
Patológico	711	411
No vinculado	62.192	33.174
Totales	62.903	33.585

* MAC: método anticonceptivo (utilización de cualquier método anticonceptivo)

† No MAC: no usa ningún método anticonceptivo

PAP: papanicolau

cluye esta categoría por su heterogeneidad, puede verse que el mayor porcentaje de PAPs patológicos se observa en aquellas pacientes que no utilizaban ningún MAC.

A los efectos de analizar si en conjunto la utilización de algún método anticonceptivo se asociaba a la presencia de PAP patológico, se agruparon todas las pacientes que utilizaban al menos uno y se contrastaron con aquellas que no utilizaban ningún MAC. Estos resultados se muestran en la tabla 10, que indica que a pesar de que la proporción de mujeres con PAP patológico que usan al menos un método anticonceptivo (1,13% , n=711) es menor que aquellas que no usan ninguno (1,22%, n=411), esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p=0,197).

Los resultados del análisis multivariado se muestran en la tabla 11. En este modelo se explora la relación existente entre el riesgo de padecer una lesión de alto grado o cáncer (variable dependiente) y un conjunto de variables relevantes (co-variables). Estas co-variables fueron previamente evaluadas y seleccionadas en el análisis multivariado. Todas las co-variables definidas en el modelo

Tabla 11. Riesgo de padecer lesión de alto grado o cáncer en función de factores de riesgo seleccionados. Modelo de regresión logística (ver texto)

Variable	Parámetro(*)	Error estándar	p (†)	OR	IC (95%) (‡)
Tabaquismo	0,39	0,07	0,0001	1,48	(1,29, 1,70)
HIV	1,62	0,39	0,0001	5,01	(2,38, 10,8)
HPV	1,07	0,14	0,0001	2,92	(2,21, 3,89)
Sífilis	0,31	0,31	0,3186	1,36	(0,74, 2,51)
Herpes	- 0,37	0,59	0,5248	0,68	(0,21, 2,20)
ACO	- 0,08	0,07	0,2543	0,92	(0,79, 1,06)

Todas las variables fueron definidas dicotómicamente. OR: Odds Ratio. El modelo se ajustó sobre 54.263 pacientes que poseían las variables especificadas.

(*) Estimación del parámetro correspondiente. (†) Significación estadística según el test de Wald. (‡) Intervalo de confianza de 95%.

HIV: virus de inmunodeficiencia humana; HPV: virus del papiloma humano; ACO: anticonceptivos orales

fueron definidas como dicotómicas (presencia o no del factor referido). Allí puede observarse que las variables que resultaron estar significativamente asociadas al riesgo de padecer lesión de alto grado o cáncer fueron algunas infecciones genitales (HIV y HPV) y el hábito de fumar. La existencia de HIV presentó un OR de 5, siendo por lejos el más alto. Luego el OR para el HPV fue de 2,92 y, por último, el correspondiente al tabaquismo está en 1,48. La inclusión de términos de interacción entre las co-variables fue explorada pero no mejoró significativamente el ajuste del modelo a los datos observados.

Discusión

La aparición del carcinoma epidermoide de cuello uterino va precedido por lesiones intraepiteliales escamosas conocidas como displasia moderada, severa y carcinoma in situ. De acuerdo con estudios de seguimiento de pacientes, estas lesiones son las verdaderas precursoras del cáncer de cuello uterino. No se comprueba que tengan ese atributo las lesiones HPV, que no han demostrado evolutividad al cáncer de cuello uterino en un lapso de cinco años⁽⁹⁾. El carcinoma in situ en la gran mayoría de los casos antecede a la aparición del cáncer invasor en aproximadamente 15 años⁽⁸⁾. Esto está de acuerdo con nuestros resultados, como fue mencionado antes, el promedio de edad de las lesiones de alto grado fue de 34,3 y para el cáncer invasor fue de 49 años.

La implementación de programas de detección de la enfermedad preinvasora de cuello uterino mediante el test de Papanicolaou se acepta como la herramienta eficaz para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. Un aspecto en el cual no hay acuerdo es en la frecuencia con que deben repetirse estos estudios para que sea efectivo como método de prevención⁽⁸⁾.

De acuerdo con los resultados que mostramos en la tabla 2 referida a los antecedentes de controles previos, podemos apreciar que más de la mitad de las pacientes nunca se había realizado un examen de Papanicolaou.

El inicio precoz de las relaciones sexuales se conoce como uno de los factores predisponentes de la aparición del cáncer de cuello uterino⁽⁷⁾. Entre los aspectos que podrían influir en esa relación se han tenido en cuenta el contacto del semen con el tejido de la zona de transformación del cuello uterino de la adolescente, pero sobre todo la adquisición temprana de la infección por HPV.

La infección por HPV es una infección muy común de transmisión sexual en humanos, tanto en hombres como en mujeres.

El riesgo de infección depende del comportamiento sexual de ambos miembros de la pareja, siendo el número de compañeros sexuales un reconocido factor de riesgo⁽¹²⁾.

Existen tipos específicos de HPV que están vinculados a la aparición de esta neoplasia. Dentro de ellos, los más comunes son el HPV 16 y 18. Se estima que según el tipo de población alrededor de 3% a 10% de los hombres y mujeres son portadores de lesiones HPV y son los verdaderos integrantes de la población de riesgo. La asociación es igualmente importante para los carcinomas epidermoides que para los adenocarcinomas^(13,14).

Entre los resultados hallados en los antecedentes de la población estudiada por el programa nos encontramos que el HPV fue la infección de transmisión sexual hallada con mayor frecuencia. La asociación con infección del virus de HIV fue muy significativa con la presencia de un resultado de colpocitología patológico. Las demás infecciones estudiadas exceptuando el HIV no tuvieron una asociación significativa.

Existen otros factores adicionales al HPV que actuarían como predisponentes a la aparición del cáncer de cue-

llo uterino, como es el uso de anticonceptivos orales a diferencia de los métodos de barrera, sobre todo en pacientes portadoras de infecciones HPV según lo han demostrado estudios de la International Agency for Research on Cancer (IARC)⁽¹⁵⁾. En nuestros resultados se halló una asociación mayor entre las pacientes que no utilizaron ningún método anticonceptivo y la aparición de un resultado patológico en la colpocitología. Existen publicaciones que tienden a vincular la ingesta prolongada de anticonceptivos orales con una mayor prevalencia de cáncer de cuello uterino⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Este aspecto es controvertido por otros autores por los múltiples factores epidemiológicos que acompañan la aparición de este cáncer⁽²⁰⁻²²⁾. No se han encontrado diferencias significativas entre las usuarias de anticonceptivos orales y los dispositivos intrauterinos (DIU)⁽²³⁻²⁵⁾. Se necesitarían estudios epidemiológicos especiales para poder determinar el impacto de los anticonceptivos orales como factor independiente determinante del cáncer de cuello uterino⁽²⁶⁾.

En la bibliografía nacional no se encontraron publicaciones que aborden el estudio diferencial del tipo de método anticonceptivo y la aparición de cáncer de cuello uterino.

Otro de los factores que se han asociado con la aparición de cáncer de cuello uterino ha sido el número de embarazos de término. En la literatura se refieren cuatro veces más cáncer en mujeres que han tenido siete o más embarazos de término. (En nuestro trabajo este aspecto no fue analizado)

El hábito de fumar se asocia con una frecuencia dos veces mayor de aparición de cáncer de cuello uterino y se le considera como un factor de riesgo independiente para la aparición de cáncer de cuello uterino⁽²⁷⁾. Resultado similar se halló en el presente trabajo.

Conclusión

En la muestra analizada se halló una frecuencia de pacientes portadoras de lesiones precursoras y cáncer de cuello uterino de 1,20%. La edad promedio del cáncer invasor superó en 15 años la edad promedio de las lesiones precursoras. Esto concuerda con estimaciones ya publicadas. En la muestra analizada de nuestro país los factores predisponentes, como las infecciones de transmisión sexual HPV, HIV, el hábito de fumar, la falta de uso de métodos anticonceptivos de barrera y la ausencia de exámenes preventivos previos, se asocian con mayor frecuencia con resultados del examen de Papanicolaou vinculados al cáncer de cuello uterino. Estos resultados nos indican la necesidad de aumentar la cobertura del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino para la población que no puede acceder a los exámenes preventivos. Resulta también evidente que esto debería ser comple-

mentado con el desarrollo de programas de educación poblacional, con verdadero impacto en las comunidades de riesgo a fin de promover la salud sexual.

Apéndice

Unidades del MSP cuyas policlínicas aportaron muestras de colpocitología oncológica a la base de datos del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino.

Artigas: Centro de Salud (MSP)
Canelones: Hospital (MSP)
Canelones: Intendencia Municipal
Chuy: Hospital (MSP)
Ciudad de la Costa: MSP
Colonia: Hospital (MSP)
Fray Bentos: Hospital (MSP)
Lascano: Hospital (MSP)
Las Piedras: Hospital (MSP)
Maldonado: Hospital (MSP)
Maldonado: Intendencia Municipal
Montevideo: Intendencia Municipal
Montevideo: Servicio de Salud de Asistencia Externa (SSAE) (MSP)
Montevideo: Hospital de Clínicas
Montevideo: Hospital Saint Bois
Montevideo: Hospital Pereira Rossell
Paysandú: Hospital (MSP)
Rivera: Hospital (MSP)
Salto: Hospital (MSP)
Tacuarembó: Hospital (MSP)
Treinta y Tres: Hospital (MSP)
Young: Hospital (MSP)

Summary

For the first time in Uruguay a sample of 96.858 women, users of the Cervical Cancer Prevention Program was analyzed in order to obtain an epidemiologic characterization. Prevalence of results associated with cervical cancer was 1,20% in the studied population. Epidemiologic factors of cervical cancer associated with Papanicolaou test results were Sexually Transmitted Diseases, HPV (Human papillomavirus) and HIV (human immunodeficiency virus), smoking and lack of prevention control test. Prevention should be wider in women with who do not have the resources to meet their basic needs.

Résumé

Pour la première fois dans notre pays, on analyse un échantillon de population de 96.858 femmes qui ont fait partie d'un Programme de Prévention du Cancer du Col de

l' Uterus pour obtenir une caractéristique épidémiologique. On a trouvé une prévalence de résultats avec différent degré de relation avec le cancer de col de l'utérus de 1,20%. Les facteurs épidémiologiques qui ont été le plus souvent associés à des résultats de Papanicolau liés avec le cancer de col de l'utérus ont été les maladies de transmission sexuelle HPV (virus du papillome humain) et HIV (virus d'immunodéficience humaine), le fait de fumer et l'absence de contrôles préventifs préalables.

On signale le besoin d'augmenter les actions préventives dans la population de femmes de milieu défavorisé.

Bibliografía

1. **Vasallo J, Barrios E, De Estefani E, Ronco A.** II Atlas de Incidencia del cáncer en el Uruguay 1996-1997. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2001: 16.
2. **Vasallo J, Barrios E.** II atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 1999 :246.
3. **Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y.** The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix. *Cancer* 1953; 6(2): 224-34.
4. **Broders AC.** Carcinoma in situ contrastes with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932; 99: 1670.
5. **Richart RM.** Cervical intraepithelial neoplasia: A review. In: Sommers SC, ed. *Pathology Annual*, Vol 8. Connecticut: Norwalk, Appleton Century-Crofts, 1973: 301.
6. **National Cancer Institute Workshop.** The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262(7): 931-4.
7. **Vasallo J, Barrios E.** Actualización ponderada de los factores de riesgo del cáncer. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003: 87.
8. **DiSaia PJ, Creasman WT.** Enfermedad preinvasora del cuello uterino. In: DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncología Ginecológica Clínica*. 5 ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999: 1-32.
9. **Ostor AG.** Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-92.
10. **Hosmer DW, Lemeshow S.** *Applied Logistic Regression*. Wiley Series of Probability and Statistics. Applied probability and statistics section. New York: Wiley, 1999.
11. **SAS Institute Inc.** Reference guide: versión 6.12. Cary, North Carolina: SAS Institute, 1998.
12. **Schottenfeld D, Fraumeni, JE.** *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford Press, 1996: 1090-116.
13. **Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-65.
14. **Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-27.
15. **Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Neijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group.** Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study. *Lancet* 2002; 359(9312): 1085-92.
16. **Smith JS, Green J, Berrington de González A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al.** Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9364): 1159-67.
17. **Valente PT, Hanjani P.** Endocervical neoplasia in long term users of oral contraceptives: clinical and pathologic observations. *Obstet Gynecol* 1986; 6(5): 695-704.
18. **Parazzini F, la Vecchia C, Negri E, Maggi R.** Oral contraceptive use and invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19(2): 259-63.
19. **Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M, Martín-Moreno JM, Galvez-Vargas R.** Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71(5): 368-76.
20. **Hellberg D, Valentin J, Nilsson S.** Long-term use of oral contraceptives and cervical neoplasia: an association confounded by other risk factors? *Contraception* 1985; 3(4): 337-46.
21. **Brinton L.** Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception* 1991; 43(6): 581-95.
22. **Miller K, Blumenthal P, Blanchard K.** Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review. *Contraception* 2004; 69(5): 347-51.
23. **Fuenzalida S, Paez Avalos G, Gutiérrez L, Rodríguez J, Pobrete C, Ureta C, et al.** Citología cervical en dos estratos socioeconómicos. *Bol Hosp San Juan de Dios* 1993; 40(3): 160-3.
24. **Cortés E, Rojas M, Reyna R, Garza R, Leal C.** Algunos factores epidemiológicos en el cáncer cérvico uterino. *Rev Med IMSS* 1995; 33(2): 177-82.
25. **Dabancens A, López J, Molina R, Thomas D.** Análisis de las asociación entre uso previo de anticonceptivos e Incidencia de cáncer cervico uterino en mujeres del área norte de Santiago. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1986; 51(2): 188-94.
26. **Huggins G, Zucker P.** Oral contraceptives and neoplasia: 1987 update. *Fertil Steril* 1987; 41(5): 733-61.
27. **Acladios NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaclama M, Kitchener H.** Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002; 98(3): 435-9.