

Ortiz Serrano, Ricardo; Uribe Pérez, Claudia Janeth; Díaz Martínez, Luis Alfonso; Dangond Romero,
Yuriko Rafael

Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 55, núm. 2, 2004, pp. 146-160
Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195214306007>



FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO*

RISK FACTORS FOR UTERINE CERVICAL CANCER

*Ricardo Ortiz Serrano, M.D.**, Claudia Janeth Uribe Pérez, M.D.**, Luis Alfonso Díaz Martínez, M.D.**, Yuriko Rafael Dangond Romero, OD,***

Recibido: junio 25/2004 – Revisado: junio 28/2004 – Aceptado: junio 30/2004

RESUMEN

El cáncer del cuello uterino es una de las neoplasias malignas de mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres de todas partes del mundo, hallazgo que resulta paradójico si se tiene en cuenta que el cuello uterino es de fácil acceso y existen estrategias debidamente probadas que permiten un diagnóstico y tratamiento precoz. En esta revisión se describe detalladamente la epidemiología del cáncer del cuello uterino, en especial los factores de riesgo relacionados con la génesis de la neoplasia y su diagnóstico tardío.

Palabras clave: neoplasia del cuello uterino, NIC, citología cervicouterina, virus del papiloma humano.

SUMMARY

Cervical cancer is one of the most frequent neoplasms and one of the most common causes of death among women of reproductive age in the world. These figures are paradoxical if we consider that uterine cervix is easily accessible and that there are proven strategies to early diagnosis and effective treatments. In this paper we provide a detailed review of the epidemiology of cervical cancer, with emphasis on related risk factors associated with carcinogenesis and delayed diagnosis.

Key words: cervical cancer, intracervical neoplasm, Pap smear, human papilloma virus.

INTRODUCCIÓN

Las estadísticas mundiales y nacionales muestran que el cáncer es la segunda causa de muerte en las mujeres;^{1,2} de esta enfermedad, el cáncer de cuello uterino aparece en nuestro medio como el segundo cáncer incidente más frecuente después del cáncer de glándula mamaria³ y el primero en mortalidad⁴. Estos datos obligan a establecer intervenciones en las mujeres susceptibles para lograr con adecuados programas de detección la disminución de las tasas de incidencia y de mortalidad.⁵

Como el cuello uterino es un sitio de fácil abordaje, se facilita la aplicación de pruebas de tamizaje para lograr la detección tanto de las lesiones malignas como de las premalignas que se asocian en grado variable con la progresión a cáncer.⁶ Este contraste está dado por todos los factores asociados con la génesis de la neoplasia y las obstáculos, tanto personales como sociales y del sistema de salud para el diagnóstico precoz de la enfermedad.

INCIDENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino es tan frecuente que, sin tener en cuenta el cáncer de piel no melanoma, ocupa el segundo lugar entre todas las neoplasias malignas que afectan a la población femenina en

* Trabajo financiado por la Secretaría de Salud y Ambiente de la Alcaldía de Bucaramanga, Colombia.

** Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga.

la mayor parte del mundo, principalmente en los países en vías de desarrollo, y representa la principal causa de muerte por cáncer en estas mujeres. Mundialmente cada año se presentan 370.000 casos nuevos, de los cuales el 80% aparecen en países en vías de desarrollo como el nuestro, al parecer por sistemas de salud deficitarios, que ubican este problema como de interés para la salud pública.²

En nuestro país el cáncer de cuello uterino es primera causa de muerte por esta patología en mujeres. En el período comprendido entre los años 1983 y 1991, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia fue de 6,5 por 100.000 habitantes;⁷ entre 1986 y 1996 fallecieron 20.000 mujeres por cáncer de cuello uterino, el 50% de estos casos murieron por diagnóstico tardío y falta de acceso a los tratamientos especializados. Es la segunda tasa de mortalidad (9,9 por 100.000 mujeres en 1994) más alta de todo Sudamérica por esta patología.⁹ De acuerdo con los últimos datos de mortalidad en el país, en 1995 el cáncer de cuello uterino ocasionó el 15% de las muertes por cáncer en mujeres, lo cual significó un descenso con respecto a 1985 de un 1%; sin embargo, pasó a ocupar el primer lugar como causa de mortalidad por tumores malignos. El cáncer de cuello uterino ocupa el décimo lugar en la mortalidad general en el área rural y la octava en el área urbana. La tendencia de la mortalidad ha conservado un patrón estable en los últimos 30 años; durante el quinquenio 1987-1991 la incidencia del carcinoma invasivo de cuello uterino fue de 25,2 por 100.000 mujeres, mientras que para el carcinoma *in situ* fue de 21,6 por 100.000. La incidencia de cáncer invasivo en las grandes ciudades ha disminuido y el cáncer preinvasivo ha aumentado proporcionalmente, en donde las tasas muestran la gran magnitud del problema que representa esta patología. Este fenómeno puede ser explicado en parte por el establecimiento de un programa de detección masivo de alcance nacional. En 1989, según fuentes del registro de defunciones del Departamento Administrativo Nacional de Estadística, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino, para Bucaramanga era de 27,9 por 100.000 mujeres.

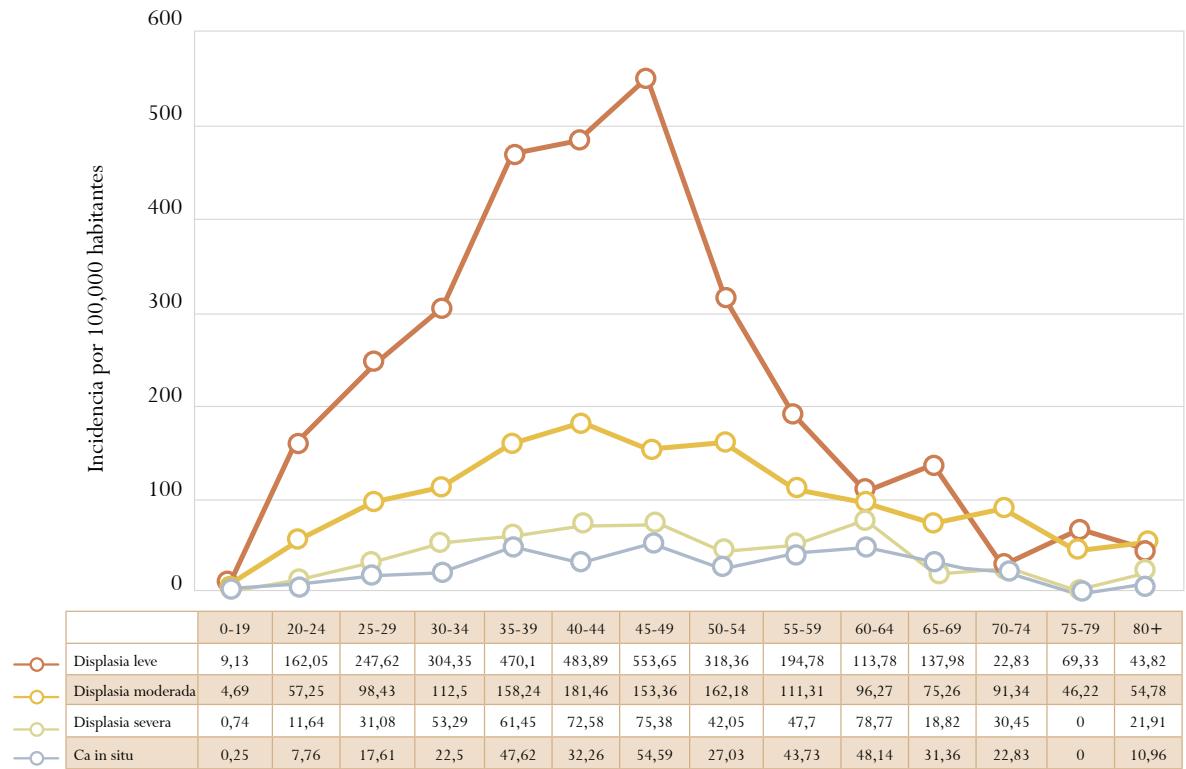
El Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga encontró entre 2000 y 2001 un total de 3.326 casos nuevos de lesión preneoplásica y neoplásica de cuello uterino en una población de 468.282 mujeres del área metropolitana, con una incidencia promedio anual de tumor maligno de 26,9 por 100.000 habitantes, lo que representa una tasa ajustada promedio de 35,7 por 100.000 habitantes para los años 2000 y 2001; es la segunda causa en frecuencia de cáncer en el área metropolitana de Bucaramanga, después del cáncer de seno (48,6 por 100.000 habitantes), excluyendo el cáncer de piel no melanoma.¹⁰

Al mirar los datos por grupos de edad, la incidencia aumenta luego de los 30 años de edad (**gráfica 1**). Un hecho notable es que el incremento hallado en la incidencia de lesiones premalignas está dado a expensas de un mayor número de casos de displasia leve, con un número similar de lesiones infiltrantes con diagnóstico *de novo*.

Gracias a la introducción de las pruebas de detección, principalmente con frotis de Papanicolaou o citología cervicovaginal, la incidencia, y especialmente la mortalidad, tienden a disminuir. En los países escandinavos la mortalidad por cáncer de cuello uterino después de la introducción de estos programas se ha reducido en más del 50%.¹¹ También se encuentran informes de algunos países donde no se registran tan buenos resultados de los programas de tamizaje, dado básicamente por la mala calidad de los mismos.^{12, 13}

Se calcula que la realización de la citología cervicovaginal reduce las posibilidades que la mujer fallezca de cáncer de cuello uterino desde un 4/1.000 aproximadamente a un 5/10.000, una diferencia de casi un 90%.¹⁴

Hasta la fecha prácticamente no se dispone de datos sobre prevalencia de lesión intraepitelial cervical (LIC), especialmente en la población de Bucaramanga. Se sabe que la mayor frecuencia de esta se presenta en mujeres que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual (13-26%). Existen diferencias raciales aún no explicadas, con mayores tasas de lesión intraepitelial en mujeres



Gráfica 1. Incidencia de lesiones malignas y premalignas del cuello uterino en el área metropolitana de Bucaramanga, 2000-2001.

afroamericanas y de ascendencia negra que en las de raza blanca; también se observa mayor incidencia de esta lesión en poblaciones menores de 50 años, posiblemente porque en las mayores de esa edad ya lo que se diagnostica es la lesión invasora.¹⁵

Sobra decir que la tasa de supervivencia con tratamiento adecuado será mejor entre más tempranamente se haga el diagnóstico de la enfermedad. Para aquellos casos en etapas tempranas, la supervivencia a cinco años es del 90%, mientras que en etapas avanzadas es de tan solo el 13%.^{16,17}

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El cáncer de cuello uterino se inicia como una lesión displásica o intraepitelial cervical, afectando principalmente la unión de los epitelios escamoso y columnar correspondientes al epitelio del exocervix

y endocervix, respectivamente. En un porcentaje de casos esta lesión intraepitelial evoluciona en forma paulatina a carcinoma *in situ*, con la posibilidad posterior de romper la membrana basal y así invadir el estroma adyacente y convertirse en un carcinoma microinvasor (nivel de invasión menor de 5 mm) con menor probabilidad de comprometer vasos linfáticos. En esta evolución este tipo de tumor puede continuar su infiltración, denominándose carcinoma francamente invasivo.¹⁸

La historia natural de la lesión intraepitelial precoz es muy importante por su relación con el tratamiento. La revisión de la literatura de los últimos cuarenta años sugiere una mayor probabilidad de persistir o progresar entre las lesiones con mayor severidad (neoplasia intracervical – NIC III) que las de menor grado de displasia (NIC I). Se ha encontrado que la NIC III puede regresar espontáneamente,

pero parece que en más del 15% de las casos progres a cáncer, mientras que la NIC I a cáncer sólo el 1% de los casos; esta proporción es similar en la NIC II. Es evidente que no todas las pacientes con células cervicales anormales desarrollan cáncer, dado que también existe la posibilidad de que la anormalidad intraepitelial pueda regresar.¹⁹

La evidencia que soporta las conclusiones respecto a la progresión de la enfermedad son los siguientes. De las pacientes con lesión intraepitelial (I a III), el 14% desarrollará un carcinoma *in situ* y un 1,4% carcinoma invasor; sin embargo, el comportamiento en general de la lesión intraepitelial grado I es diferente: el 70% de las lesiones presentarán regresión espontánea, un 20% persistirá como lesión intraepitelial I y el 10% restante progresará a una lesión intraepitelial de alto grado.²⁰

Por otro lado, en las mujeres que presentan lesión intraepitelial III, el riesgo de evolucionar a cáncer invasor cuando no reciben manejo está alrededor del 15%, mientras que en las pacientes con cáncer *in situ*, el riesgo de desarrollar carcinoma invasor, si no se hace ninguna clase de tratamiento, es del 36%.²¹

Hasta el presente se sabe que ninguna lesión intraepitelial progresará a carcinoma invasor en un período menor de 18 meses. Si la paciente presenta una neoplasia invasora antes de los 18 meses de habersele diagnosticado una lesión premaligna, probablemente lo que tenía en realidad era un carcinoma microinvasor o invasor que no se logró detectar a tiempo (carcinaoma oculto o estadio clínico I - B oculto, es decir, una lesión que tiene menos de 5 mm de infiltración en el estroma pero invade vasos linfáticos). La edad promedio de las mujeres con cáncer *in situ* es 10 a 15 años inferior a la media de las pacientes con carcinoma invasor.²⁰

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino y las lesiones premalignas se comportan como una enfermedad de transmisión sexual, asociada especialmente a la infección por el

virus del papiloma humano (VPH), aunque existe cierta susceptibilidad genética entre las mujeres con presencia simultánea de HLA-B*07 y HLA-B*0302, pero con disminución del riesgo entre quienes tienen HLA-DRB1*1301.²²

Infección por VPH

El VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. En la actualidad es considerado como virtualmente necesario pero no suficiente como agente causal.³ El virus produce una infección selectiva del epitelio de la piel y de la mucosa genital. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas.²³

Hasta hace algunos años había muy pocos estudios de prevalencia y, menos aún, de la incidencia de esta infección en poblaciones definidas. La infección con VPH se asociaba principalmente con verrugas vulgares y plantares, de frecuente aparición en adultos jóvenes y niños. En adultos se observaba en lesiones anogenitales por el condiloma acuminado, una de las infecciones más comunes de transmisión sexual.²⁴ La infección por VPH en el cuello uterino puede producir anormalidades en las células escamosas que son detectadas más frecuentemente por la prueba de tamizaje de Papanicolaou, como coilocitos, aunque pueden recuperarse por técnicas de biología molecular en biopsias, muestras de citología, cepillado vulvar y hasta orina.²⁵ La mayoría de las infecciones genitales por VPH son transmitidas por contacto sexual directo sin que haya evidencia de lesiones. El hombre cursa como portador asintomático.²⁶

A mediados de los años setenta, Zur Hausen sugirió el papel del VPH como candidato probable en la génesis de las neoplasias del sistema genital. En la última década se ha publicado una serie de artículos que mencionan la presencia de VPH intranuclear en aquellas células del cuello uterino con lesión intraepitelial y cáncer. Más del 95% de los casos de cáncer de cuello uterino contienen DNA de uno o más de los serotipos de alto riesgo o VPH oncogénico, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,

59, 66 y 68,^{27,28} frente al 5-10% de los especímenes de mujeres control.³ En Colombia la prevalencia de VPH en mujeres sin lesiones malignas ni premalignas es del 14,8%; el 9% de las mujeres tiene tipos de alto riesgo.²⁹ Aunque esta cifra es alta, no lo es tanto como en Brasil, donde alcanza el 27%.³⁰

El ADN del VPH también está presente en las lesiones intraepiteliales; si estas contienen el ADN de oncogenes de alto riesgo son más propensas a progresar a las lesiones avanzadas.^{29,31} Ho y cols. consideran que las mujeres con tipos de alto riesgo tienen hasta 37 veces más de posibilidades de presentar una citología anormal.²⁶

Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado la relación entre la infección por VPH, con o sin cofactores, y el desarrollo del cáncer de cuello uterino, a pesar que la mayoría de las infecciones cervicales son autolimitadas.^{28, 32, 33} El papel que desempeña el VPH tiene que ver con los genes precoces (E_1 a E_7) y tardíos (L_1 y L_2) que tiene el virus. La integración normalmente ocurre entre el E_1/E_2 , produciendo una alteración de la integridad y la expresión génica. Estos fragmentos codifican proteínas de unión al ADN que regulan la transcripción y la replicación viral. En los serotipos de VPH 16 y 18, la proteína E_2 reprime el promotor a través del cual se transcriben los genes E_6 y E_7 . A causa de la integración los genes E_6 y E_7 se expresan en el cáncer positivo para VPH. Parece que los únicos factores virales necesarios para la inmortalidad de las células epiteliales genitales humanas son los E_6 y E_7 . Además, estas dos oncoproteínas forman complejos con otras proteínas reguladoras de las células (la P53 y pRB) que producen degradación rápida de la P53 e impiden, por tanto, su función normal en respuesta al daño del ADN inducido por otros factores. Normalmente niveles elevados de P53 pueden producir la detención del crecimiento celular, permitiendo la reparación del ADN o la apoptosis.³⁰

Se considera que en promedio deben transcurrir catorce años para que una neoinfección conduzca a la manifestación neoplásica más primaria,³² sin que se haya podido demostrar sin lugar a dudas si lo crítico

es el tamaño de la carga viral o la persistencia de la infección.³⁴⁻³⁶

Características de la conducta sexual

Número de compañeros sexuales. Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH.^{3, 23} Por ejemplo, las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanentes u ocasionales.²⁸

Edad del primer coito. El inicio temprano de las relaciones implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años.³⁷

Características del compañero sexual. Cada vez hay más datos que sugieren que una mujer puede correr mayor riesgo debido a las características de su compañero sexual, aunque no satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros; de hecho, la historia sexual de su compañero podría ser tan importante como la propia.³

En un estudio realizado se encontró que los maridos de las mujeres que integraban el grupo de casos con cáncer habían tenido mayor número de compañeras sexuales que los maridos de las mujeres pertenecientes al grupo control; de la misma forma se halló que habían tenido la primera relación sexual a edad más precoz y mostraban una historia mayor de enfermedades venéreas. Otras características que presentaban con mayor frecuencia eran más cantidad de visitas a prostitutas y el hábito de fumar.³⁶

Además de lo anterior, una mujer tiene alto riesgo de lesión intraepitelial si sus compañeros sexuales tienen antecedentes de cáncer de pene, y

este estuvo casado con una mujer que presentó neoplasia cervical, visita frecuentemente a prostitutas y nunca utiliza condón.³⁸

Enfermedades de transmisión sexual. Se ha demostrado la asociación de cáncer de cuello uterino con enfermedades de transmisión sexual tipo sífilis o blenorragia,³ así como historia de infección a repetición del aparato genital;³⁵ sin embargo, no se ha demostrado relación con antecedentes de infección por *Chlamydia trachomatis* o herpes simplex.²⁹ ³⁹ En un estudio realizado en tres países se encontró asociación entre infección por VPH y *C. trachomatis* en Colombia y España, pero no en Brasil,⁴⁰ mientras que otros estudios han asociado la infección del serotipo G de esta bacteria con el virus.⁴¹

Adicionalmente, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) facilita el desarrollo de la neoplasia,²¹ con un aumento del riesgo de cáncer entre las infectadas por el VIH de hasta 3,2 veces el riesgo de las mujeres sin VIH.⁴²

Factores relacionados con la reproducción

Paridad

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadriplica y con doce aumenta en cinco veces.⁴³ A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH; sin embargo, al revisar la extensa literatura al respecto podemos concluir que estos estudios en su mayoría son bastante contradictorios.⁴⁴

Edad del primer parto. Bosch demostró cómo la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadriplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino.³

Partos vaginales. Las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que

sólo tuvieron partos por cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello en el momento del parto. Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto por lo que es un punto bastante controvertido.⁴³

Tabaquismo. Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. En promedio se considera que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial. Además, es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman. Como si fuera poco, se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo,⁴⁵ aunque no es posible separar el hecho de las conductas de riesgo para adquirir VPH que se asumen con más frecuencia entre las mujeres fumadoras;²⁸ con todo, estudios de gran envergadura no soportan claramente la asociación directa entre tabaquismo y el cáncer del cuello uterino.⁴⁵

Métodos anticonceptivos

Anticonceptivos orales. Aunque controvertido, se cree que su uso prolongado se asocia con mayor riesgo de lesión intraepitelial. Sin embargo, es mucho mayor la probabilidad de un embarazo indeseado cuando éstos se dejan de tomar, que el riesgo de aparición potencial de la neoplasia cervical.³ En un estudio multicéntrico realizado por la IARC, encontró que el uso de anticonceptivos orales por menos de cinco años no se relacionaba con la presencia de cáncer de cuello uterino. El riesgo aumentó para las pacientes que los usaban entre cinco y diez o más años (OR = 0,77; IC 95% 0,46 a 1,29).⁴⁶

La evidencia para la asociación entre el cáncer de cuello uterino y los anticonceptivos orales u otras hormonas anticonceptivas no es completamente consistente. Varios estudios han investigado a mujeres

positivas para VPH sin encontrar asociación con este factor. Se plantea que esta asociación con el cáncer tiene probablemente más una relación con el comportamiento sexual que por efecto directo; se ha visto que las mujeres que han utilizado anticonceptivos orales por menos de cinco años tienen el mismo riesgo que aquellas que nunca los han utilizado, pero puede subir hasta cuatro veces cuando el uso es mayor de diez años.⁴⁷

Métodos de barrera. Tanto el condón como el diafragma y hasta los espermicidas han mostrado que disminuyen la posibilidad de cáncer cervicouterino, al parecer por su efecto sobre la transmisión del VPH.³

Factores psicosociales

Condición socioeconómica y cultural. Hay gran cantidad de datos que son controvertidos respecto a la asociación que se da entre cáncer de cuello uterino y condición económica, social o educativa. Se acepta que las mujeres de más bajo nivel social, cultural y educativo, así como las inmigrantes extranjeras tienen mayor incidencia de cáncer del cuello uterino, pero existen estudios que muestran a las universitarias como las que más lo sufren.⁴⁸

La pregunta es si esta condición implica mayor exposición al VPH o dificultades para acceder a los servicios de detección oportuna.^{49, 50} Benia y Tellecha, en Uruguay, informaron que más del 60% de las mujeres de 20 a 30 años no acuden a los servicios de tamizaje más por temor y trabas administrativas que a tener que vivir en condiciones que las expone más al virus.⁵¹

En varios estudios se ha demostrado que en Estados Unidos las mujeres de ascendencia hispánica o africana tienen más riesgo de adquirir VPH y experimentar lesiones premalignas y malignas del cuello uterino; sin embargo, este aspecto de raza es más un marcador de riesgo que un evento causal por sí mismo, en la medida que las poblaciones con este antecedente son más pobres y tienen conductas de mayor riesgo que sus contrapartes caucásicas.¹⁵

Educación en salud. Lindau y cols. encontraron en 529 mujeres que asistían a una clínica

ambulatoria para mujeres que aquellas con menor nivel académico (menos de 9º grado) acuden hasta 2,5 veces menos a citología, lo que está ligado con el grado de conocimientos generales en salud.⁵² Esto tiene implicaciones críticas, pues en la medida que la mujer no sepa y entienda las razones para las cuales se requiere la toma periódica de citologías hay dificultades para que acuda regularmente a sus controles o cumpla con las instrucciones en caso de lesiones de bajo grado.^{54, 55} De ahí que los estudios que han evaluado las barreras para la toma de citología, además de las propiamente administrativas, se encuentre el desconocimiento de las pacientes y planteen que una de las estrategias clave es el desarrollo de programas de educación de usuarias.^{56, 57}

Rol que percibe la mujer de su feminidad.

Uno de los aspectos que cada vez se identifican como críticos para el diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer del cuello uterino es el de la identidad personal que tienen las mujeres, así como de su sexualidad, en la medida que esto determina la capacidad para tomar decisiones autónomas. Lamadrid plantea que en la sociedad latinoamericana se acepta como normal que las mujeres tengan una sola pareja mientras que los hombres muchas, comportamiento que aunado a un rol de feminidad pasivo en donde el papel de la mujer es tener hijos, criarlos bien, cuidar la casa y servir al marido, implica un riesgo alto de infección y diagnóstico tardío.⁵⁷

Factores asociados con la calidad de la atención

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad previsible cuando su diagnóstico es oportuno y se realiza un tratamiento adecuado de las lesiones premalignas. En países desarrollados donde hay amplia cobertura, el 80% de los casos de lesiones que afectan el cuello uterino son detectados como neoplasia intraepitelial, lo cual sugiere que existen elevados estándares de calidad en los programas de detección temprana. De ahí la importancia de estos programas en la disminución del cáncer de cuello uterino en países nórdicos como Canadá y Estados Unidos. Caso contrario sucede en los países

en desarrollo, donde debido a la baja cobertura y los bajos estándares de calidad los índices de mortalidad por cáncer de cuello uterino no han disminuido.⁴⁹

En diversos estudios se han identificado problemas asociados con la reducida eficiencia y efectividad de los programas de detección temprana de cáncer de cuello uterino. En México, por ejemplo, las deficiencias están relacionadas con las bajas coberturas y calidad en el servicio, con deficientes procedimientos para la obtención de especímenes adecuados de citología exfoliativa,⁵⁹ altos índices de diagnóstico falso negativo en centros de lectura de citología ginecológica,⁶⁰ y en las mujeres que acuden para detección tardíamente;¹² es de resaltar que en ese país las coberturas más bajas de los programas se dan sobre todo en las áreas rurales.¹²

Desde esta perspectiva se entiende que cada programa institucional ha de garantizar los aspectos fundamentales para la atención humanizada, tales como el acceso, la oportunidad, la privacidad y la confidencialidad necesaria, entre otros.

Acceso. Se define como la posibilidad que tiene el usuario de utilizar los servicios de salud que le garantiza el Sistema General de Seguridad Social en Salud.⁶¹

En investigaciones realizadas en México se ha demostrado que las mujeres que se encuentran incluidas en los programa de control prenatal, de planificación familiar y las que en general utilizan los servicios de salud son la población mayormente cautiva para la toma de la citología cervicovaginal; lo mismo demuestran los estudios efectuados en Estados Unidos, donde la mayor demanda de este servicio se presenta en usuarias que padecen enfermedades crónicas, o como el caso de Singapur, donde la demanda está condicionada por la motivación de un profesional de la salud. Esto está en consonancia con el hecho de que la mortalidad por cáncer de cuello uterino es más elevada en las mujeres cuyo acceso a los servicios de salud es limitado.⁵⁷

Demandas inducidas. Hace referencia a la acción de organizar, incentivar y orientar a la población hacia la utilización de los servicios de protección

específica y detección temprana y la adhesión a los programas de control. Por esta razón se debe sensibilizar al personal de salud que el tamizaje para la detección temprana de cáncer de cuello uterino se realice de manera oportunista y no espontánea, es decir, que la mayor prevalencia de utilización de los servicios de salud se observe en pacientes que utilizan ciertos servicios de salud y en quienes se debe aprovechar el momento para su realización.

Dentro del manejo del programa es importante incentivar y orientar a la población hacia el servicio, por esto es fundamental que los profesionales que intervienen frente a la norma técnica dispongan de un alto grado de pertinencia científica.¹²

Pertinencia técnica y científica. Es el grado en el cual los usuarios obtienen los servicios que requieren, de acuerdo con la evidencia científica, y sus efectos secundarios son menores que los beneficios potenciales. Dentro del conocimiento de los profesionales que intervienen en la norma técnica se destacan la actualización, la capacitación y la educación médica continuada.⁶²

Es importante además que los programas de educación concuerden con la realidad epidemiológica del país, así como con las políticas y programas nacionales de salud. Actualmente en Colombia se encuentra definida la competencia del recurso humano para el manejo de la norma técnica de detección temprana de cáncer de cuello uterino; existe además documentación que la mayoría de los especímenes mal tomados se relacionan con la intervención de médicos recién graduados o con más de 25 años de experiencia sin educación continuada.⁶²

Otro aspecto es la falta de sensibilidad de los médicos para enfocarse en que el servicio se debe orientar hacia la búsqueda activa de los casos donde es fundamental definir la competencia laboral relacionada con el conocimiento, la actitud y las habilidades de realización que todo profesional debe tener frente a la prevención y tratamiento del cáncer de cuello uterino, ello permitiría un alto grado de flexibilidad y réplica en el proceso educativo según los participantes y su campo de acción.⁶⁰

Oportunidad. Es la posibilidad que tiene el usuario de obtener los servicios que requiere, sin que se presenten retrasos que pongan en riesgo su vida o su salud. Esta característica se relaciona con la organización de la oferta de servicios en relación con la demanda y con el nivel de coordinación institucional para gestionar el acceso a los servicios.

Estudios realizados en México muestran que las mujeres incrementan la utilización de la prueba en presencia de algún síntoma ginecológico como infección. Un estudio adelantado por el Centro de Investigaciones en Sistemas de Salud del Instituto Nacional de Salud Pública de México, encontró mayor satisfacción en las mujeres que se habían practicado el examen en instituciones privadas frente a las entidades públicas.⁵⁷

Una de las características que definitivamente más impacta en la percepción de las usuarias frente a la calidad de algún servicio de salud es el tiempo que tienen que esperar para recibirlo. En un estudio se encontró el caso que la oportunidad o tiempo de espera para la toma de la citología en la institución pública fue de quince minutos a dos horas y el tiempo para la entrega de los resultados de dos a tres meses, mientras que en la privada fue de 5 a 40 minutos, con tiempo para la entrega de los resultados de ocho a quince días. Es tan importante la oportunidad como atributo de la calidad, que da argumentos al cliente como para no recomendar el servicio, pasando por encima de otros como la amabilidad y la misma pertinencia científica o competencia profesional.⁶³

EL TAMIZAJE PARA DETECCIÓN TEMPRANA

La prueba de Papanicolaou o citología cervicovaginal a nivel mundial sigue siendo la prueba más utilizada y apropiada para el tamizaje de lesiones premalignas de cuello uterino,⁶⁴ con impacto importante sobre los resultados en la disminución de la incidencia y en las tasas de mortalidad.^{65, 66} Esta técnica, desarrollada en los años treinta, ha sido objeto de evaluación por diferentes estudios con

distintas aproximaciones metodológicas;¹² tiene gran variabilidad en los resultados de sensibilidad, la cual puede ir desde el 11% al 90%, y especificidad que varía entre 14 y 97%.⁶⁷ En un estudio realizado en Chile, por ejemplo, se encontró una sensibilidad del 85%, pero con un 20% de falsos negativos y alta especificidad del 99%.⁶⁸ La International Agency for Research on Cancer informa que en la experiencia de diez programas realizados en Europa y Canadá se encontraron proporciones de falsos positivos y falsos negativos próximas al 40%.⁶⁹ Cuando se realiza la comparación entre la histología y la citología se ha encontrado correlación hasta de un 75,8% de los casos.⁷⁰

Existe cierto grado de acuerdo en atribuir una tercera parte de los resultados falsos negativos a errores de lectura e interpretación de las muestras de laboratorio; las dos terceras partes restantes se deben a fallos en la toma de la muestra, pues no se logran tomar células anormales existentes, en particular aquellas que indican microinvasión.⁶⁹ La habilidad y entrenamiento adecuado del personal que toma la muestra influye en la calidad del frotis.⁷¹

En la práctica clínica hay gran preocupación por la variabilidad existente en la terminología utilizada para informar el resultado de la citología, originado en las numerosas veces que se ha cambiado la clasificación original propuesta por Papanicolaou.⁷² En un intento por unificar y aclarar esta variabilidad de la terminología, en 1988 se desarrolló el Sistema de Bethesda, el cual ha tenido dos revisiones posteriores con el fin de mejorar el informe.⁷³

Fuentes y estrategias de prevención del error en citología cervicouterina

Un punto muy importante es reconocer que la citología cervicouterina no es un procedimiento diagnóstico por sí solo, por lo cual es necesario que los cambios citológicos anormales encontrados a través de ella sean confirmados por otros medios de diagnóstico más específicos como la colposcopia y la biopsia cervical.⁷⁴ Debe recomendarse la toma anual de la CCU, con la posibilidad que después de tres resultados negativos en usuarias que demuestren

Tabla 1. Instrucciones del Sistema de Bethesda**Espécimen adecuado**

- Satisfactorio para evaluación (presencia/ausencia de transformación endocervical)
- Insatisfactorio para evaluación (especificar razón):
 - Espécimen rechazado/ no procesado (especificar razón)
 - Espécimen procesado y examinado pero insatisfactorio para anormalidad epitelial por... (especificar razón)

Categorización general (opcional)

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad
- Anormalidad epitelial
- Otro

Interpretación/resultados***Negativa para lesión intraepitelial o malignidad****Organismos*

- *Trichomonas vaginalis*
- Organismos morfológicamente consistentes con especies de *Candida*
- Cambio en la flora sugestivo de vaginosis bacteriana
- Bacteria morfológicamente consistente con especies de *Actinomyces*
- Cambios celulares consistentes con virus *Herpes simplex*

Otros hallazgos no sugestivos de neoplasia

- Cambios celulares reactivos asociados con inflamación, radiación, DIU
- Estado celular glandular posthisterectomía
- Atrofia

Anormalidades de las células epiteliales*Células escamosas*

- Células escamosas atípicas (ASC)
 - De significado incierto (ASC-US)
 - No se puede excluir lesión intraepitelial de alto grado –LIEA/HSIL (ASC-H)
- Lesión intraepitelial de bajo grado LIEB/LSIL
 - VPH - displasia moderada - NIC 1
- Lesión intraepitelial de alto grado LIEA/HSIL
 - Displasia moderada y severa, carcinoma *in situ*, NIC 2 y NIC 3
- Carcinoma escamocelular

Células glandulares

- Células glandulares atípicas (AGS) (especificar endocervical, endometrial, o sin Especificar)
- Células glandulares atípicas, favor neoplastic (especificar)
- Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS)
- Adenocarcinoma

Otra: Células endometriales en una mujer >40 años

adherencia en los programas se puede espaciar a cada tres años.¹⁵

Para que la estrategia de tamizaje sea adecuada deben garantizarse ciertos puntos críticos que se relacionan a continuación, siendo el principal el generar un programa de detección de gran aceptación del programa por parte de las usuarias, por lo que los requisitos para la toma de la citología deben reducirse al mínimo (**tabla 1**).

Informe citológico e interpretación

La citología cervicovaginal consiste en extender una muestra de las células epiteliales que recubren tanto el área endocervical como la exocervical; a veces se hace extendido de los fondos de saco vaginal. Estas células quedan fijadas en una lámina portaobjetos para ser sometidas a un proceso de tinción, el cual permite visualizarlas con el microscopio. La lectura de esta muestra debe realizarla un patólogo o

citólogo entrenado con la supervisión del patólogo, quien identificará los cambios celulares asociados con lesión intraepitelial o cáncer.

Los cambios encontrados deben ser informados bajo la clasificación del Sistema de Bethesda, lo que permitirá seguir una conducta (**tabla 2**). La clasificación de Bethesda ha complementado otras utilizadas anteriormente, facilitando algunas recomendaciones que pretenden darle mayor impacto clínico a la citología:

- a) Valorar la idoneidad de la muestra que se envía para la lectura. Es un dato que no se solicitaba antes, el cual es muy valioso. Con él se destaca si hay falta de células o material extraño en la muestra que lo hagan poco satisfactorio para la interpretación. Esta información debe ser proporcionada al médico.
- b) Presencia de infecciones. El Sistema de Bethesda enumera las infecciones, cuya presencia puede sugerirse a partir del examen citológico.
- c) Presencia de anomalías de las células epiteliales. El Sistema de Bethesda ha desarrollado nuevas directrices con relación a este punto:
 - Atipias. Esta denominación empleada adecuadamente es de gran utilidad para el médico. El término atípico se emplea exclusivamente cuando los hallazgos citológicos son de importancia indeterminada (ASCUS). Este término no se emplea como diagnóstico de entidad específica. El informe debe incluir una recomendación sobre las acciones que pueden ayudar a determinar el significado de las células atípicas (por ejemplo: atrofia por deprivación hormonal).
 - Lesiones intraepiteliales escamosas (LIE). Dentro de esta categoría hay dos nuevos términos:

Tabla 2. Recomendaciones para reducir los errores al tomar citología cervicouterina

A) Respecto al momento de toma de la citología:

- Se tomará la citología cervicouterina a toda mujer mayor de 18 años independiente que tenga o no vida sexual activa. En caso de haber tenido ya relaciones sexuales y ser más joven, la toma se hará a partir del inicio de su actividad sexual.
- No se recomienda tomar la citología en los días de mayor sangrado menstrual.
- El sangrado escaso no debe ser criterio de exclusión en mujeres de difícil acceso al programa.
- No será contraindicación absoluta haber tenido relaciones sexuales recientemente o haberse practicado lavado o ducha vaginal reciente.
- En caso de abundante flujo genital, puede limpiarse el cuello uterino con una torunda de algodón antes de tomar la muestra, excepto si esta no se considera adecuada para la interpretación del citopatólogo.
- La presencia de metrorragia es una razón más para la toma de la CCU, excepto si el sangrado es profuso.
- El cuello del útero debe visualizarse totalmente para poder observar y describir cualquier cambio o alteración local.

B) Respecto a la obtención de la muestra:

- No realizar examen bimanual antes de la toma de la citología.
- No usar lubricantes para la introducción del espéculo, en caso de gran sequedad de la mucosa humedecer con SSN.
- La muestra debe tomarse de toda la circunferencia correspondiente a la zona de unión escamo - columnar del cuello uterino, además, del canal endocervical.
- La utilización de bajalenguas y cepillos permiten obtener buenas muestras.
- Inmediatamente y evitando contaminar la muestra, se debe extender el material obtenido en forma suave para evitar la aglomeración celular, sobre una mitad de la placa (previamente marcada) el material proveniente de la unión escamo-columnar y sobre la otra mitad el del endocervix.
- La muestra debe ser fijada de inmediato para evitar la desecación celular. Como fijador se recomienda el alcohol de 96 grados o los fijadores comerciales, en cuyo caso el atomizador debe situarse a 30 centímetros de la placa.
- La placa se deja secar al aire y posteriormente debe remitirse al laboratorio.
- Informar claramente a la usuaria la fecha y lugar para la entrega de los resultados, haciendo énfasis en que se debe interesar personalmente por el proceso.

- a. LIE de bajo grado, que incluye los casos con cambios asociados a HPV y los asociados a displasia leve o NIC I.
- b. LIE de alto grado, que incluye los casos con cambios celulares que sugieren displasia moderada y severa NIC II y NIC III.

Se debe tener en cuenta que en el Sistema de Bethesda el término coilocitosis es descriptivo y no diagnóstico.

Lonky y cols., utilizando el Sistema Bethesda, encontraron que el 1,8% de las citologías presentan anormalidades de cualquier tipo, lo que conduce a la detección de lesiones de alto grado en una de cada dos pacientes en quienes la citología fue de alto grado o positivamente maligna, y en una de cada once pacientes con atipias escamosas o ASC-US.⁷⁵ El riesgo de tener un cáncer, de presentar un cáncer del cuello uterino luego de una citología adecuada pero negativa sólo se presenta después de cinco años; este lapso es más largo en las mujeres de mayor edad,⁶⁶ oscilando entre 10 y 66 casos nuevos al año por cada 100.000 personas.¹¹ Existe un alto grado de incertidumbre en el diagnóstico que se puede hacer por citología, dada la baja reproducibilidad, en especial de las lesiones menos severas.^{67, 70}

Valoración de la paciente con citología anormal

Una vez se obtiene un resultado citológico anormal, la paciente es sometida a un interrogatorio y examen físico exhaustivo para luego proceder a realizar colposcopia o cualquier otro mecanismo de amplificación virtual. Debe hacerse examen vulvar, vaginal y perianal.⁷⁶

En general, podemos decir que los objetivos del examen con colposcopio del cuello uterino son establecer el grado de la lesión (bajo o alto grado), determinar la extensión de la lesión, ayudar a descartar la presencia de un carcinoma invasor y a dirigir la toma de la biopsia en caso de ser necesaria.⁶ La colposcopia debe reportarse como satisfactoria cuando es posible visualizar la zona de transformación en su totalidad y se puede

delimitar toda la lesión, o como no satisfactoria, si fuese lo contrario o hubiese un proceso inflamatorio severo.⁷⁷

Cabe anotar también, que los datos colposcopicos que más sugieren lesión intraepitelial están dados por la presencia de epitelio acetoblanco y atipias vasculares;⁷⁸ sin embargo, últimamente algunos autores han propuesto la utilización de un índice colposcópico que permita hacer una evaluación más objetiva de la severidad de las lesiones encontradas. Dicho instrumento, el llamado índice de Reid, tiene en cuenta cuatro parámetros: el margen de la lesión, la intensidad del epitelio acetoblanco, el tipo de angioarquitectura (patrones de punteado, mosaico o vasos atípicos), y la captación de iodo. En aquellos casos en los cuales se evidencian lesiones colposcópicas, debe tomarse biopsia que confirme el diagnóstico histológico.²⁰

Todo lo anterior no tiene sentido si el personal de salud no conoce en detalle la práctica de citología, interpretación de los resultados y el tratamiento más adecuado. Arillo y cols. estudiaron 520 profesionales de la salud, encontrando que en general los conocimientos de estos eran más bien pobres e inconsistentes, con una variabilidad de conceptos, conocimientos, opiniones y prácticas que hacían difícil desarrollar un programa de control de cáncer de cuello uterino eficiente.⁶¹

REFERENCIAS

1. La carga de la enfermedad en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud; 1994.
2. Haddad N, da Silva MB. Mortalidade por neoplasmas em mulheres em idade reprodutiva - 15 a 49 anos - no estado de São Paulo, Brasil, de 1991 a 1995. Rev Assoc Med Bras 2001;47:221-30.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55:244-65.
4. Medina MR. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia 1990. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 1994.
5. Capurro I, Rojo JA, Pino T, Vásquez C, Garay J, Venegas M. Programa de detección y control de cáncer de cuello

- uterino en servicio salud Araucania Sur. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:114-20.
6. Wright TC, Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytology abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9.
 7. Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, Swaminathan R, Ravichandran K. Epidemiology of cancer of cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc* 2000;98:49-52.
 8. Sánchez V, Izquierdo A, Beltrán M, Viladiu P. Epidemiología del cáncer invasor de cervix en el área sanitaria de Girona durante el período 1980-1989. Registro poblacional de cáncer de Gerona. *Rev Esp Salud Pública* 1997;71:19-26.
 9. Sherris J, Herdman C, Elias C. Beyond our borders. Cervical cancer in the developing world. *West J Med* 2001;175:231-3.
 10. Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2001. UNAB; 2003.
 11. Viikki M, Pukkala E, Hakama M. Risk of cervical cancer after a negative Pap smear. *J Med Screen* 1999;6:103-7.
 12. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López-Carrillo L, Rojas R. Evaluación del programa de detección oportuna de cáncer de cuello uterino en la ciudad de México. Un estudio epidemiológico de casos y controles con base poblacional. *Gac Méd Méx* 1994;130:201-9.
 13. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001;79:954-62.
 14. Gómez J. Costos y calidad de la prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino en una clínica y en una organización no gubernamental. *Salud pública Méx* 2001;43:279-88.
 15. Invasive cervical cancer among hispanic and non-hispanic women – United States, 1992-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1067-70.
 16. Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Magnus K (ed). *Trends in cancer incidence: causes and practical implications*. Washington: Hemisphere Pub. Corp.; 1982. p. 279-92.
 17. Sigurdson K, Adalsteinsson S, Ragnarsson J. Trends in cervical and breast cancer in Iceland. A statistical evaluation of trends in incidence and mortality for the period 1955-1989. Their relation to screening and prediction to the year 2000. *Int J Cancer* 1991;48:523-8.
 18. Ehrmann RL. Benign to malignant progression in cervical squamous epithelium. New York: Igaku-Shoin; 1994.
 19. Raab SS, Steiner AL, Hornberger J. The cost-effectiveness of treating women with a cervical vaginal smear diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:411-20.
 20. Disaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1999.
 21. Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:97-106.
 22. Wang SS, Wheeler CM, Hildesheim A, Schiffman M, Herrero R, Bratti MC, et al. Human leukocyte antigen class I and II alleles and risk of cervical neoplasia: results from a population-based study in Costa Rica. *J Infect Dis* 2001;184:1310-4.
 23. Apgar BS, Brotzman G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Am Fam Physician* 1999;59:2794-801.
 24. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000;165:503-8.
 25. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000;165:513-8.
 26. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med* 1998;338:423-8.
 27. Lytwyn A, Sellors JN. Sexually transmitted human papillomavirus: current concepts and control issues. *Can J Hum Sex* 1997;6:113-26.
 28. Hart KW, Williams OM, Thelwall N, Fiander AN, Brown T, Borysiewicz, et al. Novel method for detection, typing and quantification of human papillomaviruses in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001;39:3204-12.
 29. Molano M, Posso HJ, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and deter-

- minants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002;87:324-33.
30. Nonnenmacher B, Breitnebach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biología molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saude Publica* 2002;36:59-100.
31. Flores Y, Shah K, Lazcano E, Hernández M, Bishai D, Ferris D, et al. Design and methods for the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in México: the Morelos HPV Study. *Salud pública Méx* 2002;44:335-44.
32. Meijer CJ, Snijders PJ, van den Burle AJ. Screening for cervical cancer: shuold we test for infection with high-risk HPV? *CMAJ* 2000;163:535-8.
33. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
34. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002;360:228-9.
35. Varghese C, Amma NS, Chitrathara K, Dhakad N, Rani P, Malathy L, et al. Risk factors for cervical dysplasia in Kerala, India. *Bull World Health Organ* 1999;77:281-3.
36. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-14.
37. Bosch FX, Manos MM, Muñoz M, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (I BSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
38. de San José, Palacio V, Tafur LA, Vázquez S, Espitia VE, Vázquez F, et al. Prostitution, HIV, and cervical neoplasia: a survey in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:531-5.
39. Tran-Thanh D, Provecher D, Koushik A, Duarte-Franco E, Kessous A, Drouin P, et al. Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:129-34.
40. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, de San José, Ascunce N, et al. Risk factor for HPV detection in middle-age women. *Sex Transm Dis* 1996;23:504-10.
41. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikaheimo I, et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk of development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285:47-51.
42. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000;283:1031-7.
43. Castañeda-Iñiguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Pública Méx* 1998;40:330-8.
44. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093-101.
45. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA* 2000;284:706-12.
46. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.
47. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, de la Garza JG. Epidemiología descriptiva del cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Méx* 1997;39:253-8.
48. Hasenyager C. Knowledge of cervical cancer screening among women attending a university health center. *J Am Coll Health* 1999;47:221-4.
49. Fernández ME, Tortolero-Luna G, Gold RS. Mammography and Pap test screening among low-income foreign-born Hispanic women in the USA. *Cad Salud Pública* 1998; 14:133-47.
50. Lorant V, Boland B, Humblet P, Deliege D. Equity in prevention and health care. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:510-6.
51. Benia W, Tellecha G. Estudio de los factores de riesgo para cáncer de mama y cuello uterino en mujeres usuarias de tres policlínicas barriales de Montevideo: 1997. *Rev Med Uruguay* 2001;16:101-16.
52. Lindau ST, Tomori C, Lyons T, Langseth L, Bennett CL, Garcia P. The association of heath literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in multiethnic cohort women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:938-43.

53. McKee MD, Lurio J, Marantz P, Burton W, Mulvihill M. Barriers to follow-up of abnormal Papanicolaou smears in an urban community health center. *Arch Fam Med* 1999;8:129-34.
54. Marteau TM, Senior V, Sasieni P. Women's understanding of a "normal smear test result": experimental questionnaire based study. *BMJ* 2001;322:526-8.
55. Hewitt M, Devesa S, Breen N. Papanicolaou test use among reproductive-age women at high risk for cervical cancer: analyses of the 1995 National Survey of Family Growth. *Am J Public Health* 2002;92:666-9.
56. Aguilar-Pérez JA, Leyva-López AG, Angulo-Nájera D, Salinas A, Lazcano-Ponce EC. Tamizaje de cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Rev Saude pública* 2003;37:100-6.
57. Lamadrid S. Aspectos socio-culturales de la sexualidad como factores obstaculizantes de la prevención secundaria del cáncer cérvico uterino. *Cad Saude Publica* 1998;14 Sup 1:33-40.
58. Lazcano-Ponce EC, Rascon-Pacheco RA, Lozano-Ascencio R, Velasco-Mondragón HE. Mortality from carcinoma of the uterine cervix in México. *Acta Cytol* 1996;40:506-12.
59. Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, Lopez-Carrillo L, Najera-Aguilar P, Avila-Ceniceros R, Escandon-Romero C, et al. Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical cancer screening centers in Mexico. *Acta Cytol* 1997;41:227-84.
60. República de Colombia. Ministerio de Salud. Decreto 2309 de Octubre 15 de 2002.
61. Arillo-Santillán E, Lazcano-Ponce E, Peris M, Salazar-Martínez E, Salomón-Castro J, Alonso-De Ruiz P. El conocimiento de profesionales de la salud sobre la prevención del cáncer cervical. Alternativas de educación médica. *Salud Pública Méx* 2000;42:34-42.
62. Tovar-Guzman V, Hernández-Giron C, Lazcano-Ponce E, Romineu I, Hernández M. Breast cancer in Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Rev Saude Pública* 2000;24:113-9.
63. Pinho AA, de Mattos MC. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *J Brasil Patol Med Lab* 2002;38:225-31.
64. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Eng J Med* 2001;344:1603-7.
65. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modeling study. *BMJ* 1999;318:356-61.
66. Selvaggi SM. Implications of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnosis. *JAMA* 2001;285:1506-7.
67. Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med Brasil* 2002;48:73-8.
68. Adad SJ, Souza MAH, Etchebehere RM, Sandanha JC, Falco VAA, Murta EFC. Cyto-histological correlation of 219 patients submitted to surgical treatment due to diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *S Paulo Med J* 1999;117:81-4.
69. Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytology and histologic interpretations. Realistic estimates from the USCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500-5.
70. Miller AB. Failures of cervical cancer screening. *Am J Public Health* 1995;85:761.
71. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
72. Stoler MH. New Bethesda terminology and evidence-based management guidelines for cervical cytology findings. *JAMA* 2002;287:2140-1.
73. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Eng J Med* 1996;334:1030-7.
74. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:560-6.
75. Parashari A, Singh V, Sehgal A, Satyanarayana L, Sodhani P, Gupta MM. Low-cost technology for screening uterine cervical cancer. *Bull World Health Organ* 2000;78:964-7.
76. Organización Panamericana de la Salud. Prevención clínica. Guía para médicos. Publicación científica N° 568. Washington: OPS; 1998.
77. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet* 1999;353:869-73.