

11278
2
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO**

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
CANCER CERVICOUTERINO.
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES."**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS SOCIO-MEDICAS
AREA EPIDEMIOLOGIA
P R E S E N T A**

Biol. Mauricio Frias Mendivil.

Tutor: Dr. Alejandro Mohar Betancourt

CIUDAD UNIVERSITARIA

MEXICO, D.F.

FALLA DE ORIGEN

1995

UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIA	ii
RESUMEN	1
GENERALIDADES	3
INTRODUCCION	5
HIPOTESIS	9
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	16
DISCUSION	21
COMENTARIO SOBRE PAPILOMA VIRUS	29
CUADROS Y FIGURAS	34
BIBLIOGRAFIA	43
APENDICE	48

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alejandro Mohar Betancourt por la dirección de la tesis, por su apoyo durante mi formación y por sus enseñanzas.

A la Dra. Laura Suchil Bernal por el apoyo para la realización de la encuesta y sus valiosos comentarios al manuscrito.

A la Dra. Margarita Ibarra del Río por la colaboración en el diagnóstico de las muestras de citología exfoliativa cervical.

Al Dr. Carlos Rojas Enriquez, Subdirector Médico del Hospital Juárez del Centro, por el apoyo brindado en la realización de este trabajo en dicha Institución.

Al personal médico del Servicio de Ginecología del Hospital Juárez del Centro, SSA por su valiosa colaboración en la toma de las muestras.

Al Dr. Rubén Avila Moreno por su incondicionable amistad.

Dedicatoria :

El esfuerzo transforma ... ;

los deseos en ideas;

las ideas en acciones;

y las acciones en hechos...

Los hechos son fruto del trabajo;

y la comunión del esfuerzo con

los deseos, las ideas y las acciones;

transforman al niño en hombre

al hombre en padre.

Dedico este trabajo a:

mi esposa Susana Marcela.

mi hija Susana Alejandra

RESUMEN

Introducción.- El cáncer cérvico uterino es la principal neoplasia en México; lesiones avanzadas (cáncer invasor) predominan sobre lesiones tempranas. Desde el punto de vista clínico, las lesiones tempranas son en alto porcentaje curables. Los factores de riesgo en lesiones tempranas del cérvix-uterino han sido poco descritos en México. **Objetivo.**- El propósito de este estudio fue determinar la magnitud de la asociación y prevalencia de los factores gineco-obstétricos y de conducta sexual de la neoplasia intraepitelial cervical. **Metodología.**- Se seleccionaron 77 casos con lesiones NIC (grados I, II, III/ ca. *in situ*) diagnosticados histológicamente durante el año de 1992, quienes acudieron al Instituto Nacional de Cancerología. Así mismo, se seleccionaron 77 controles sanos, del Hospital Juárez del Centro diagnosticados citológicamente sin cambios morfológicos a malignidad mediante la técnica de Papanicolaou. Los casos y controles respondieron a un cuestionario sobre historia reproductiva y sexual. El análisis se realizó mediante la razón de momios como estimación del riesgo relativo y se construyeron los intervalos de confianza al 95%. **Resultados.**- El análisis de los datos demográficos de los casos y controles no mostró diferencia entre ambos. Los principales factores de riesgo estudiados que mostraron significancia estadística fueron: embarazos (si vs. no) $RM=6.52$ (2.17 - 20.9); partos (si vs. no) $RM=2.43$ (1.11 - 5.3); número de parejas sexuales (2->) $RM=4.03$ (1.9 - 8.8); inicio de vida sexual activa (antes 19 años) $RM=2.7$ (1.2 - 6.0) y edad del primer parto (<- 18 vs. > 18) $RM=4.44$ (1.26 - 16.5). La prevalencia de tabaquismo en el grupo de los casos fue de 7.8% vs. 29.9% en el grupo control. **Conclusión.**- Escolaridad no mostró ser un factor de riesgo a lesión temprana. Por otro lado, el número de parejas sexuales (2->) y número de partos (2-3) fueron las variables independientes que mostraron asociación significativa a las lesiones NIC's. Y estas

dos variables gineco-obstétricas pueden promover la infección por virus del papiloma humano. Y la exposición crónica de este virus, producto de múltiples parejas sexuales y el daño físico de cada parto, potencian el efecto carcinogénico del virus y la inadecuada reparación del epitelio cervical conlleva a su transformación maligna

GENERALIDADES

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) se define como los cambios displásicos que ocurren en el cuello uterino y que se caracterizan por el desarreglo en la diferenciación y la hiperplasia del epitelio, generalmente inmaduro, o de la zona de transformación, y este desarreglo está presente en todos los niveles del mismo (1).

Es común observar en la lesión NIC, que la polaridad de las células se pierde y esta va acompañada por el agrupamiento celular, observándose un patrón de crecimiento anormal. Otra característica importante, es la presencia de desorientación celular generalizada en el epitelio (1).

Algunos de los criterios que deben considerarse para definir la lesión NIC son: el aumento de la actividad mitótica a todos los niveles del epitelio y la presencia de figuras celulares anormales, las cuales son morfológicamente típicas de esta lesión. Además, las alteraciones nucleares se observan en todo el espesor del epitelio (2).

Las características citológicas incluyen hiper cromatismo, distribución anormal de la cromatina, pleomorfismo e incremento del volumen nuclear. Los bordes nucleares son irregulares y la cromatina es rugosa, granular o filamentososa en forma de masa nuclear; el núcleo puede contener un nucleolo prominente. El patrón anormal de la cromatina es el factor más importante en la identificación histológica de la lesión NIC. Esto permite distinguirla de otras lesiones que mimetizan la neoplasia intraepitelial (2).

El citoplasma es cianófilo, con el borde perfectamente definido. La mayoría de las veces las células se encuentran en grupos pequeños, formando cadenas. Anisocitosis y anisonucleosis no son frecuentes como en el carcinoma epidermoide invasor, del cual la lesión NIC puede ser distinguida claramente (2).

Los grados de la neoplasia intraepitelial cervical se definen por el espesor del epitelio afectado, los cuales pueden ser distinguidos de acuerdo a los siguientes criterios. En la lesión grado I (NIC I) o displasia leve, se observa que las células anormales ocupan el tercio inferior del epitelio. En la lesión grado II (NIC II) o displasia moderada las células basales ocupan el espesor comprendido desde el tercio inferior hasta el tercio medio del epitelio y en la lesión grado III (NIC III) o displasia grave, se encuentran células basales ocupando todas las capas del epitelio (Figura 1) (3,4).

Es necesario enfatizar que ninguna lesión NIC puede ser estadificada con la simple impresión de una citología cervical; para ello, es necesario contar con una muestra del epitelio, en la cual se pueda observar el espesor del mismo y su membrana basal.

INTRODUCCION

Se ha definido al cáncer cervico-uterino (cacu) como la neoplasia de la pobreza. Más del 85% de esta neoplasia se presenta en población de escasos recursos económicos y con características demográficas muy particulares.

El cáncer cérvicouterino es la quinta neoplasia más frecuente en todo el mundo; ocupa el segundo lugar de la neoplasias en las mujeres, representando el 11.6% de todos los tumores (437,000 nuevos casos por año) a nivel mundial. En América Latina esta neoplasia maligna representa el 70% de todos los casos (5).

Este tumor maligno es más frecuente en la mayoría de los países en vías de desarrollo. La tasa de incidencia estimada en 1985, sin ajustar por edad, para el área de América Central, que comprende México y Centroamérica, fue de 26.3 por 100,000 habitantes (hab). Sólo por debajo de las tasas de incidencia estimadas para el sureste de África la cual fue de 35.7 por 100,000 hab. y para Sudamérica, el área denominada como tropical, fue de 26.5 por 100,000 hab. (5).

En México, la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Epidemiología, publicó en septiembre de 1994 el Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas para 1993 (6). En él, se notifican los casos nuevos de cáncer en las diferentes instituciones del sector salud, tanto públicas como privadas. Para ese año, el 65.2% de 47,938 casos correspondieron al sexo femenino y de este total, el 35.3% (11,023) correspondieron a cacu (Cuadro 1) (6,7).

A partir del año de 1985 la notificación de casos de cacu se realizó ajustado por lesión *in situ* e invasora. Para 1993 se encontró que de 11,023; el 26.7% correspondió a carcinoma *in situ* y el 73.3% a carcinoma microinvasor e invasor (Cuadro 2) (7).

En 1986 el Registro Nacional del Cáncer publicó la estadística de las neoplasias más frecuentes en 34 hospitales en el D.F., de 1983 y 1984, cacu ocupó el primer lugar con el 21.4% (6,966 casos) del total de 32,612 casos (8).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) durante el periodo de 1985 a 1991 se presentaron 5,082 casos nuevos de cacu. Del total de éstos, el 84% (4,287) correspondió a carcinoma invasor y el 16% (795) a carcinoma *in situ* (9).

A pesar de que el mayor porcentaje de casos se encuentran en etapas clínicas avanzadas, se sabe que esta lesión inicia por un proceso de lesión temprana. El problema radica en que no es detectado a tiempo, ya que en la mayoría de los casos presenta sintomatología sólo hasta fases avanzadas. Además, afecta a mujeres en todos los grupos etarios y particularmente en población económicamente activa. Es por ésta razón y por su frecuencia, que cacu es uno de los principales problemas de salud pública de nuestro país.

La identificación de factores de riesgo y determinación de la prevalencia de éstos en la población femenina, podrá aportar información útil para fortalecer la campaña de detección oportuna de cáncer.

FACTORES DE RIESGO

Esta bien documentado que el número de parejas sexuales, edad de inicio de vida sexual activa, la edad del primer embarazo, la multiparidad e infección por virus del papiloma humano (VPH), están asociados con el incremento en el riesgo de desarrollar cacu (10-12).

En un estudio realizado en Panamá se encontró una fuerte asociación entre carcinoma *in situ* y el número de parejas sexuales. El riesgo observado fue cinco veces mayor cuando las mujeres tuvieron más de cuatro compañeros sexuales (13).

Se ha demostrado la asociación del cacu con el número de parejas sexuales y la edad de la primera relación sexual. Para las mujeres que habían tenido seis o más parejas sexuales, el riesgo relativo (RR) fue de 4.9 y para aquellas que tuvieron su primera relación sexual antes de los 18 años el RR fue de 1.7 (14).

En un estudio de casos-controles realizado en cuatro ciudades de latinoamérica, que incluyó la Cd. de México se encontró que el riesgo a desarrollar cacu es cuatro veces mayor en el estrato de 12 o más embarazos a término, tomando como referencia a aquellas mujeres con uno o menos embarazos (15).

Se ha demostrado que las infecciones por VPH son promotoras de cacu encontrándose asociación particularmente significativa entre los tipos 16/18 y el incremento del riesgo relativo (RR)

para esta neoplasia en el margen de 2.1 a 9.1 (16). En lesiones NIC III en las que se detectó DNA de VPH usando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa en su detección el RR observado fue de 56.9 (IC95% 24.8-130.69) (17).

Pese a la magnitud del problema, son pocos los estudios epidemiológicos desarrollados en México que analicen factores predisponentes a *cacu* en fases tempranas de la enfermedad (15, 18).

En base a lo anterior, se decidió desarrollar un estudio epidemiológico en población mexicana con diagnóstico histológico de NIC. Con el objetivo de determinar la magnitud de la asociación de los factores de riesgo para lesiones NIC (grados I, II, III/*ca. in situ*) del cérvix uterino a través de un estudio de casos y controles.

HIPOTESIS

- La prevalencia de los hábitos reproductivos: número de partos, edad de la paciente en su primer parto, presencia de abortos y cesáreas, y uso de anticonceptivos orales en mujeres con lesión NIC es diferente a la prevalencia de estos factores en las mujeres sin lesión NIC.

- La prevalencia del número de parejas sexuales e inicio de vida sexual activa en mujeres con lesión NIC es diferente en las mujeres sin lesión NIC.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar cuales son los factores de riesgo independientes que se asocian con mayor frecuencia a pacientes con lesión NIC en el grupo de mujeres que acuden al Instituto Nacional de Cancerología.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si el nivel socio-económico y el nivel educativo son diferentes en el grupo de mujeres con lesión NIC, del grupo de mujeres seleccionadas como controles.

- Determinar cuales son los factores reproductivos asociados en forma independiente a lesión NIC.

- Determinar cuales son los factores de la conducta sexual que están asociados independientemente a tener un NIC.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de casos y controles pareados por edad en un intervalo de ± 5 años con residencia permanente en el Distrito Federal y en el estado de México, durante el año de 1992.

CASOS

Se estudiaron todos los casos identificados con neoplasia intraepitelial cervical, atendidas en el Servicio de Ginecología del INCan, en el período comprendido de enero a diciembre de 1992.

Se consideraron como casos a todas las mujeres con residencia permanente en el D.F. o en el estado de México, con edad comprendida entre 25 y 75 años; y que no recibieron ningún tratamiento de tipo oncológico previo al estudio.

Las lesiones tempranas se clasificaron, histológicamente por medio de biopsia dirigida colposcópicamente, como neoplasia intraepitelial cervical grado I, II, III/ca. *in situ*, de acuerdo a los criterios previamente descritos.

Las biopsias obtenidas fueron revisadas a doble ciego por dos patólogos del Instituto con amplia experiencia en el diagnóstico de estas lesiones. Si se presentaban discrepancias entre los diagnósticos, un tercer patólogo revisaba el caso. El diagnóstico en el cual dos clasificaciones coincidían fue el aceptado.

Se excluyeron del estudio a las mujeres que no presentaron los criterios de inclusión establecidos previamente, a las que se identificó otro tumor primario además de la lesión temprana, así como a las mujeres que anteriormente se les había diagnosticado cualquier tipo de neoplasia. Esto con la finalidad de evitar casos recurrentes. Los casos diagnosticados con carcinoma microinvasor o invasor fueron también excluidos del estudio.

Los casos en los que no fue posible establecer el diagnóstico de manera satisfactoria, a los que contestaron parcialmente la encuesta o rehusaron en responder el cuestionario en forma completa, fueron excluidos.

CONTROLES

Se seleccionaron 77 mujeres sanas, quienes acudieron al Hospital Juárez del Centro, SSA., a consulta rutinaria de control ginecológico. Fueron incluidas en el estudio a las mujeres que tenían residencia permanente en el D.F. o en el estado de México y con prueba citológica sin evidencia morfológica de malignidad. La edad de los controles fue en base a un pareamiento de \pm cinco años respecto a la edad del caso, además, que estuviera comprendida en el intervalo de 25 a 75 años.

A todas las mujeres que aceptaron y que reunieron los criterios anteriormente mencionados, se les realizó exploración ginecológica para descartar otros tipos de neoplasias en sitios como vulva, vagina, útero y mama, y se les tomó una muestra de las células del cuello cervical.

Las mujeres que presentaron citología cervical negativa a malignidad, que respondieron la

encuesta en forma completa y que en su historia clínica no existían antecedentes personales de neoplasias malignas fueron incluidas. La prueba de Pap tiene hasta un 95% de sensibilidad para detectar células malignas en el cuello uterino; sin embargo este nivel de confianza requiere que la toma la realice un médico ginecólogo.

Todas las citologías de los controles fueron enviadas al Servicio de Citología del Instituto para establecer el diagnóstico; esto con la finalidad de utilizar los mismos criterios para cada uno de los controles. Las muestras de descamación cervical obtenidas de cada control fueron revisadas a doble ciego por dos médicos citólogos, en forma independiente.

Se excluyeron a todos los controles que resultaron con citología exfoliativa positiva a malignidad; así como las mujeres con problemas gineco-obstétricos, con trastornos hormonales o con antecedentes neoplásicos como cáncer de mama, ovario u otro tipo de neoplasia maligna. Las mujeres con historia de biopsia cervical solicitada previamente por sospecha de algún tipo de neoplasia fueron también excluidas del estudio.

Fueron excluidas del estudio aquellas mujeres que en el cuestionario respondieron no haber tenido relaciones sexuales o que respondieron parcialmente el cuestionario. Las mujeres con prueba citológica identificada como positiva a malignidad fueron remitidas al INCan; después de confirmar el diagnóstico, fueron sometidas a control y tratamiento médico en el Instituto.

ENCUESTA

Se diseñó una encuesta con la finalidad de determinar la prevalencia de los diferentes factores de riesgo en las dos poblaciones. El cuestionario explora los factores demográficos, historia gineco-obstétrica, conducta sexual, antecedentes patológicos personales y antecedentes heredo-familiares de cáncer. Inicialmente el cuestionario incluye los datos del diagnóstico: tanto citológico (de los controles) como histológico de la biopsia (del grupo caso).

Como variables demográficos se exploraron los siguientes datos: edad, fecha de nacimiento, lugar de residencia, ocupación, ingreso, escolaridad y estado civil. Dentro de estas variables, se incluyeron preguntas para determinar las características de la pareja como ocupación, ingreso y escolaridad. Además, se incluyeron los datos de la vivienda; como tipo de propiedad, número de habitaciones, independientemente de la cocina y baño, y algunos servicios públicos como: agua potable y energía eléctrica.

En el rubro de variables gineco-obstétricas se exploraron los datos de: edad de la primera menstruación, número de embarazos, partos, abortos, cesáreas y número de hijos vivos, edad de la paciente en su primer y en su último parto, uso de anticonceptivos orales, uso del Papanicolaou (Pap), periodicidad del mismo, empleo de duchas vaginales, frecuencia y soluciones usadas en la misma.

Respecto a conducta sexual se exploraron las siguientes variables: inicio de vida sexual activa, frecuencia de las relaciones sexuales, relaciones sexuales anales y su frecuencia, número de parejas sexuales entre otras. Finalmente, en los dos últimos rubros del cuestionario, se examinaron

antecedentes personales patológicos como tabaquismo, cantidad, duración, tabaquismo pasivo y antecedentes familiares de cáncer.

La primera hoja del cuestionario (Anexo) corresponde a las instrucciones para el encuestador, la segunda es el formato de consentimiento, así como la presentación y objetivo de la encuesta, y finalmente las preguntas sobre los factores que se pretenden evaluar.

Para realizar la encuesta se contó con la colaboración de los Departamentos de Trabajo Social del Instituto y del Hospital Juárez y con asistencia de los médicos del Servicio de Ginecología de ambas Instituciones.

Se realizó una prueba piloto, la cual consistió en encuestar a 20 casos y 20 controles, con el objeto de evaluar el contenido y la claridad de cada una de las preguntas del cuestionario. El estudio piloto fue realizado por el alumno de la maestría, quién después capacitó a dos encuestadores, con la finalidad de familiarizarlos y homogeneizar sus criterios para la aplicación de la misma. Uno de los encuestadores realizó la encuesta en el INCan, y el segundo la realizó en el Hospital Juárez del Centro, SSA.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos de las biopsias así como, de las citologías y la información producto de la encuesta fueron capturados con el paquete dBase plus III. La base de datos fue revisada y depurada, para posteriormente realizar el análisis estadístico con los programas SAS v.6.08, Epistat y Egrett.

Inicialmente se obtuvieron las frecuencias simples de los datos y se realizó el análisis no ajustado. Se calculó la razón de productos cruzados, por medio de una tabla de 2×2 , como estimación del riesgos relativos (RR) y para determinar la significancia estadística de éstos, se construyeron los intervalos de confianza al 95 % por el método de Cornfield y se estimó el valor de "p" correspondiente para cada riesgo, utilizando las pruebas de ji-cuadrada y exacta de Fisher.

El análisis bivariado permitió identificar aquellas variables con significancia estadística con un valor "p" menor a 0.05, las cuales fueron incluidas en un modelo de análisis multivariado, las otras variables fueron excluidas, lo cual permitió ajustar el mejor modelo. Este modelo permitió identificar a las variables que podrían ser consideradas como factores independientes y controlar a los posibles factores confusoras. El modelo multivariado consistió en un análisis de regresión logística múltiple no condicionada.

En el modelo de regresión logística se uso la técnica de "forward stepwise". En este análisis se incorporó variable por variable hasta ajustar el mejor modelo. Este incluyó a todas las variables consideradas como confusoras *a priori*. Los riesgos relativos y los intervalos de confianza al 95% fueron estimados por el método de máxima verosimilitud.

RESULTADOS

En este trabajo se muestra únicamente el análisis de las variables demográficas, historia reproductiva y conducta sexual. Las variables como tabaquismo pasivo, antecedentes heredo-familiares de cáncer y empleo de duchas vaginales, fueron utilizadas únicamente para sensibilizar a la encuestada para tener una mejor aceptación y respuesta al cuestionario.

Se encuestaron a 77 mujeres de 260 pacientes atendidos durante el período de enero a diciembre de 1992 en la Clínica de Lesiones Tempranas del INCan quienes fueron remitidas a éste por presentar citología cervical sugestiva de lesión temprana, y que reunieron los criterios establecidos previamente de edad y lugar de residencia; además de aceptar por escrito su participación de manera voluntaria al estudio. El Cuadro 3 muestra la distribución de los pacientes que fueron excluidos del estudio.

Las biopsias y las citologías fueron revisadas por los médicos especialistas del INCan, quienes coincidieron en el 100% de los diagnósticos. La distribución por el tipo de lesión en el grupo caso fue: el 5.2% (4/77) clasificados con lesión NIC grado I, el 27.3% (21/77) lesión NIC grado II, el 10.4% (8/77) fueron lesión NIC grado III y el 57.1% (44/77) como carcinoma *in situ*.

La distribución por el tipo de lesión ajustado por la presencia de VPH en base a criterios histológicos fue: en 40 (51.9%) casos no se encontró evidencia morfológica de infección y en 37 (48.1%) casos restantes se observó evidencia de infección (Figura 2).

Como grupo control se invitó a participar a 80 mujeres que acudieron al Hospital Juárez del Centro, SSA. a consulta rutinaria y que reunían los criterios establecidos. La tasa de respuesta al estudio en ambos grupos fue del 100%.

Del total de mujeres seleccionados como control (80), tres fueron diagnosticados con prueba de Papanicolaou anormal, las cuales fueron diagnosticadas con citología sugestiva a malignidad, que fue confirmada con la biopsia. Por lo que fueron excluidas del grupo control.

Las características demográficas de los casos y de los controles se muestra en el Cuadro 4. Se observa, que la distribución por lugar de residencia, edad, ingreso y estado civil no mostraron diferencias significativas entre casos y controles; mientras que, escolaridad en el grupo caso fue estadísticamente diferente al grupo control.

La media de edad en el grupo caso fue de 36.4 años, en el intervalo de 20 a 68, en el grupo control fue de 34.1 años, en el intervalo de 17 a 67. Cuando se comparó la media de edad en ambos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.34$), demostrando que el pareamiento fue adecuado.

Los RR calculados para las variables demográficas como escolaridad, ingreso y estado civil, se muestran en el Cuadro 5. Las mujeres con 13 ó más años de escolaridad fueron considerados como el grupo de menor riesgo. En el grupo con escolaridad de seis o menos años el riesgo estimado fue de 1.43 [0.77 - 2.7] y para el grupo de siete a 11 años de escolaridad el riesgo fue de 0.82 [0.41 - 1.65].

Respecto a la variable ingreso, se consideró como grupo basal a las mujeres que reportaron ingreso familiar superior a N\$1,000.00; se encontró que el grupo de menor de N\$1,000.00 el riesgo fue de 0.87 [0.75 - 1.22]. Mientras que, para estado civil se consideró a las mujeres en el grupo otro como el grupo referente, el RR estimado no mostró ser significativo [RR = 0.64, IC95% 0.3 - 1.87].

Dentro de las variables gineco-obstétricas analizadas se encontró que en el grupo de mujeres con dos a tres partos el riesgo estimado fue de 1.46 [1.06 - 2.0; $p=0.022$]. El grupo de cuatro o más partos el riesgo estimado fue de 1.94 [0.98 - 2.36; $p=0.085$]. La variable abortos no mostró estar asociado a lesión temprana. El estimador calculado para las mujeres que presentaron abortos fue de 1.72 [0.85 - 3.48; $p=0.139$].

En el estudio se evaluó la presencia de cesáreas en ambos grupos. La encuesta reveló que ésta se presentó con mayor frecuencia en el grupo de los casos. Cuando se estimó el RR para esta variable, considerando el grupo de mujeres sin procedimientos de cesáreas como el de grupo referente, el RR estimado correspondiente a las mujeres con procedimiento de cesárea fue de 0.46 [0.18 - 1.14; $p=0.098$].

Sin embargo, se consideró que este estimador pudo estar confundido por el número de partos, ya que el grupo control presentó el menor número de partos. Por lo que se decidió ajustar a estas dos variables por el método de Mantel-Haenszel (M-H), el estimador calculado fue de RR_{M-H} 0.34 [0.15 - 0.78; $p=0.008$]. Por lo tanto, la presencia de cesáreas se puede considerar como factor protector para lesión temprana.

Respecto al uso de anticonceptivos orales se encontró que el mayor porcentaje de mujeres usuarias se presentó en el grupo control, el riesgo estimado fue de 0.29 [0.12 - 0.68; $p=0.003$]. Las mujeres usuarias de anticonceptivos orales presentaron menor riesgo a desarrollar lesión temprana.

El número de parejas se encontró asociado a lesión temprana, cuando las pacientes reportaron haber tenido dos o más parejas; el riesgo estimado fue de 3.63 [1.67 - 7.69; $p=0.0003$]. En las mujeres que presentaron su primer parto a los 18 años o más fueron consideradas como el estrato de menor riesgo. Por lo que, las que presentaron su primer parto antes de los 18 años, el riesgo calculado en las parejas que iniciaron vida sexual activa a los 16 años o antes el riesgo calculado fue de 2.14 [1.06 - 4.3; $p=0.033$], comparado con aquellas mujeres que iniciaron vida sexual activa después de los 16 años (Cuadro 6).

Respecto a la distribución del hábito tabáquico en cada uno de los grupos, se encontró que el mayor porcentaje de fumadores se presentó en el grupo control 29.8%; mientras que, en el grupo de casos fue de 7.8%.

Otro hallazgo importante, se presentó en el grupo caso, en éste el 93.5% de las mujeres reportaron haberse realizado al menos una vez la prueba de Pap; mientras que, en el grupo control, se encontró que sólo el 70.1% de las mujeres se había realizado la prueba al menos una vez.

Se realizó un análisis multivariado por medio del modelo de regresión logística no condicionada, con aquellas variables que mostraron significancia estadística y para determinar cuales

de los factores analizados podría ser considerados como independientes. Las variables que se ajustaron en el modelo de regresión fueron; número de partos, edad inicio de vida sexual activa, edad del primer parto y número de compañeros sexuales.

Cuando se estimaron los riesgos de acuerdo al número de partos, ninguna de las dos categorías mostraron significancia estadística. Sin embargo, para la categoría de dos a tres partos el riesgo estimado fue de 2.58 [0.98 - 5.44; $p=0.054$]. En el grupo de cuatro o más el riesgo estimado fue de 1.79 [0.87 - 3.68; $p=0.113$]. Respecto al número de parejas sexuales, se encontró que el riesgo estimado fue de 3.73 [1.75 - 7.94; $p<0.001$]. Y para la variable edad del primer parto el riesgo estimado fue 2.37 [0.75 - 7.47; $p=0.141$]. Finalmente, la variable edad de inicio de vida sexual activa se encontró que el riesgo relativo fue de 0.81 [0.26 - 2.47; $p=0.705$] (Cuadro 7).

DISCUSION

El objetivo del presente trabajo fue determinar la magnitud de la asociación de los factores gineco-obstétricos y conducta sexual en la neoplasia intraepitelial cervical en la población que acude al INCan. Por lo que, se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles; los casos fueron seleccionados del INCan y los controles fueron reclutados del Hospital Juárez del Centro, SSA.

Es importante mencionar que a nuestra Institución acude población abierta; esto es, población de bajos recursos económicos y sin asistencia médica. Estas características son similares a la que presenta la población que acude al Hospital Juárez.

No se encontraron diferencias en las variables demográficas de estado civil e ingreso mensual entre los grupos, las variables como edad y lugar de residencia fueron pareadas por frecuencia ("frequency matching"); por lo que, como era de esperarse no mostraron significancia alguna, sólo la variable escolaridad mostró diferencia significativa.

Sin duda la mejor escolaridad en el grupo control puede ser un reflejo de un mejor nivel socio-económico y por lo tanto, algunas diferencias encontradas son producto de esta variable. Esto puede ser indicativo de que, en el proceso de reclutamiento de los grupos se introdujo un error en la selección de los mismos.

Dadas las características de la población usuaria del INCAN y que éste es un hospital de tercer nivel con un patrón de referencia a nivel nacional, la identificación del grupo base de donde surgen los casos es compleja y difícil, por lo que se consideró que la población que acude al Hospital Juárez podría reunir los criterios demográficos para ser considerado como grupo control. Por lo tanto, era necesario desarrollar este ejercicio metodológico para identificar las diferencias y similitudes entre estas poblaciones.

Por lo que el sesgo de selección, el cual es común en los estudios de casos y controles [19,20] independientemente del tipo de control seleccionado (poblacional u hospitalario), en nuestro estudio puede estar presente e influir en los resultados obtenidos, así como en la interpretación de nuestros datos. Sin embargo, los estimadores calculados para cada uno de los factores analizados, como se ve más adelante, han sido descritos por la literatura mundial.

Se ha publicado que el nivel de escolaridad, es un factor de riesgo asociado a cacu [21,22], cuando el nivel de escolaridad es menor, se considera que el riesgo para cacu aumenta. En este estudio no se encontró asociación entre escolaridad y lesión temprana. Además, las otras variables demográficas exploradas como ingreso y estado civil tampoco mostraron estar asociadas a lesión temprana.

Respecto a las variables gineco-obstétricas, se ha encontrado que el factor de riesgo no reproductivo más frecuentemente asociado a cacu invasor es la edad de inicio de vida sexual activa. Sin embargo, se han publicado resultados donde no se ha encontrado asociación entre esta

variable y lesión temprana [23,24,25].

A pesar de estas diferencias en los hallazgos, la mayoría de los trabajos han demostrado que inicio de vida sexual activa puede ser considerado como factor de riesgo para NIC [26,27,28]. Nuestros resultados mostraron que inicio de vida sexual activa estaba asociada a lesión temprana en el análisis no ajustado. Pero cuando se analizó a ésta bajo el modelo multivariado no mantuvo su asociación significativa.

Otro factor no reproductivo considerado como de riesgo es el número de parejas sexuales, a mayor número de parejas sexuales, el riesgo a lesión temprana se incrementa [11,14,22,25,26], en nuestro estudio se encontró asociación entre estas dos variables.

Sin embargo, encontramos que más del 50% de las mujeres sólo reportó tener una pareja sexual. Lo cual contrasta con los estudios previos en donde se ha observado lo contrario. Cuando se ajustó esta variable en el modelo multivariado, ésta conservó la significancia estadística.

En base a estos hallazgos, se ha propuesto que la conducta sexual de la pareja, en mujeres monógamas, juega un papel importante tanto en la transmisión de agentes infecciosos, así como en el desarrollo del cacu. En un estudio que evaluó a las parejas promiscuas de los casos con sólo una pareja sexual en su vida, se encontró que los factores de riesgo fueron: relaciones sexuales extramaritales y número de parejas sexuales (más de 3) [29]. Por lo que, es importante que se determine en futuros trabajos el rol que juegan las parejas promiscuas de mujeres monógamas, en

las infecciones del cuello-uterino y el cacu.

Paridad en diferentes trabajos ha mostrado ser un factor asociado a cacu tanto en lesiones avanzadas como tempranas [10,15, 26]. En este estudio se encontró que el número de partos fue factor de riesgo, pero a diferencia de otros estudios el riesgo no se incrementó conforme aumento el número de partos.

En el análisis multivariado, la categoría de cuatro o más partos no mostró significancia estadística, mientras que en la categoría de dos a tres partos se encontró que el intervalo de confianza en el límite de la significancia. Esto contrasta con lo calculado para la siguiente categoría. Por lo que paridad no mostró ser factor de riesgo independiente en el desarrollo de lesiones NIC.

El número de abortos se presentó en mayor porcentaje en el grupo caso y no mostró estar asociado con lesión temprana en la población analizada. Otros investigadores no han encontrado relación entre esta variable y cacu. En este trabajo trataron de separar el efecto que tiene el aborto cuando es inducido o espontáneo [11]. Sin embargo, el riesgo estimado no resultó ser significativo aún después de dicho ajuste. A pesar de que en la presente investigación no se realizó el ajuste por tipo de aborto, esta variable no mostró estar asociada.

Algunos autores han postulado que la presencia de cesáreas como factor protector en el desarrollo de cacu [15]. En este trabajo la prevalencia de cesáreas en el grupo caso fue de 24.6%,

mayor a la del grupo control (11.7%).

Cuando se estimó el riesgo sin ajustar para esta variable, se encontró que la ausencia de cesáreas presentaba menor riesgo. Sin embargo, se consideró que la asociación podría estar confundida por el número de partos. Al ajustar esta variable con paridad, por el método de Mantel-Haenzel, el estimador se encontraba por debajo de la unidad; por lo que, la presencia de cesáreas se consideró como factor protector.

Finalmente, cuando se analizó edad del primer parto en el modelo multivariado, éste mostró que esta variable no fue factor de riesgo. De igual forma, otros estudios donde utilizaron casos con carcinoma invasor y neoplasia intraepitelial cervical no encontraron asociación de ésta y cacu en mujeres que reportaron su primer parto antes de los 20 años [10,11]. Por el contrario, determinaron que, las mujeres que tuvieron su primer parto después de la tercera década de la vida (30 o más años) fue factor protector en el desarrollo de cacu, independientemente del tipo de neoplasia estudiada (invasora o temprana).

En otros trabajos [15,25] donde se analizaron factores reproductivos, no incluyen en su análisis a edad del primer parto como factor de riesgo. Quizá esto se debe a la correlación que esta variable tiene con otras variables como inicio de vida sexual activa y número de partos, las cuales están plenamente identificadas como factores independientes para cacu.

En la presente investigación se encontró que el uso de AO podía ser considerado como

factor protector, lo que no correlaciona con lo publicado en la literatura. En otros estudios se notificó que no existía asociación entre el uso de AO y riesgo a lesión NIC grado III [10,30].

Sin embargo, en nuestro trabajo la prevalencia de uso de AO fue diferente en ambos grupos; se observó que el mayor porcentaje de usuarias se presentó en el grupo de control; por lo que, el estimador calculado para AO mostró ser factor protector.

Estas discrepancias en los hallazgos sugieren que en trabajos posteriores se deben explorar con mayor precisión el uso de AO, tiempo de uso y tipo de AO empleados. Además, se deben de analizar otros factores como: el número de visitas previas al médico y el número de pruebas de citologías exfoliativas cervicales previas al diagnóstico de la lesión.

A pesar de los pocos estudios de casos y controles en México, nuestros resultados concuerdan con lo previamente descrito en la literatura. Los trabajos anteriores a éste han utilizado casos con carcinoma invasor; en nuestro estudio se utilizaron únicamente casos diagnosticados con lesión temprana.

En este estudio se observó que la población control seleccionado del Hospital Juárez del Centro es comparable a la población del INCan, lo que permitirá realizar otros estudios analíticos que utilicen como población controles a los pacientes de este centro hospitalario.

Se ha discutido que los controles hospitalarios no son un buen grupo control en los estudios

de casos y testigos. En este estudio, se realizó un pareamiento de los grupos por edad y lugar de residencia [31].

Algunos problemas en la obtención de recursos financieros no permitieron alcanzar la cuota del tamaño de muestra calculado previamente. Este tamaño de muestra, consideramos que pudo influir para no encontrar significancia en algunas variables previamente descritas por la literatura como factores de riesgo, particularmente para las variables uso de anticonceptivos orales y tabaquismo.

Por otro lado, la clasificación de los casos según la presencia del virus del papiloma humano, se realizó usando criterios exclusivamente histológicos y citológicos. Desafortunadamente no se pudieron realizar técnicas bioquímicas para cuantificar el número de casos infectados por VPH, ni tampoco la identificación de los tipos virales involucrados en ésta. Por lo que, el presente trabajo no evaluó el papel que juega la infección del VPH en las lesiones NIC's.

Al iniciar este capítulo se discutió acerca del sesgo de selección y sus posibles implicaciones en la modificación de los estimadores. Sin embargo, no se ha mencionado otros sesgos, que también se presentan frecuentemente en los estudios de casos y controles como son: el error en la clasificación y el sesgo de información.

El error de clasificación el cual es la inadecuada forma de clasificar a los grupos bajo estudio; por lo que, los riesgos relativos se modifican dependiendo del grupo en el cual se

introduce el error, ya sea subestimando o bien sobrestimando el riesgo [32,33].

El error de clasificación, consideramos no se presentó en este trabajo, ya que los casos fueron diagnósticos en la misma forma y su clasificación fue utilizando los mismos criterios. Las biopsias de cada uno de los casos fueron obtenidas colposcópicamente, lo que permitió obtener el material biológico adecuado para el diagnóstico de la lesión, todas las biopsias fueron tomadas en el INCAN por el mismo médico ginecólogo.

Por otro lado, los cortes histológicos de las biopsias fueron evaluados por dos médicos patólogos con amplia experiencia en el diagnóstico de estas lesiones, los cuales desconocían el diagnóstico entre ellos y no tuvieron acceso a la historia clínica de los casos. Además, de utilizar los mismos criterios en la definición de la lesión NIC y sus grados.

Las citologías cervicales de los controles fueron tomadas colposcópicamente por dos ginecólogos del Servicio del Hospital Juárez del Centro, estas muestras fueron remitidas al Instituto Nacional de Cancerología, para que fueran evaluadas por dos médicos citólogos con experiencia en el diagnóstico de este material biológico. De igual forma que en las laminillas de los casos, el diagnóstico de ambos médicos fue cegado.

El sesgo de información se presenta cuando en forma retrospectiva se busca determinar y cuantificar los factores a los cuales los sujetos en estudio estuvieron expuestos y una entrevista no estructurada es la forma más común de que este error se presente [34]. Por lo que, para realizar

el presente trabajo, se diseñó un cuestionario, el cual estimuló a las encuestadas en recordar sus exposiciones pasadas.

Las preguntas del cuestionario fueron estructuradas de tal forma que se pudiera obtener la información más fácil de recordar, para continuar con aquella con mayor grado de dificultad. Además, los grupos involucrados en la encuesta fueron entrenados y familiarizados con el cuestionario y de esta forma estandarizar los criterios de los encuestadores.

Se proporcionó un ambiente cómodo y privado para realizar la encuesta, de esta forma se pretendió, por un lado, dar seguridad, confianza y privacidad a la encuestada. Y por otro lado, el encuestador disponía del espacio para conducir la encuesta libre de presión.

Se puso particular interés que en la hoja de consentimiento y en el entrenamiento los encuestadores no conocieran los objetivos del trabajo y de esta forma cegarlos respecto a las variables de interés. Sin embargo, logísticamente no fue posible mantener la identidad de caso y control. Y esto pudo introducir sesgo en la información que se obtenía dado que en el estudio participaron dos Instituciones, donde claramente podía distinguir a ambos grupos.

Una forma de reducir este sesgo pudo lograrse si: 1) se hubiera intercambiado de institución a los encuestadores, y así disminuir el sesgo de por institución y 2) manteniendo el control de calidad de la encuesta, por medio de la aplicación de un segundo cuestionario a la misma paciente y de esta forma, también, determinar la reproducibilidad del mismo.

Comentario sobre Virus del Papiloma Humano y Lesión Temprana.

La asociación entre cacu y la infección del virus del papiloma humano esta ampliamente documentada; por lo que, el cacu es considerado como una enfermedad de transmisión sexual [35]. Además, los factores de riesgo para la infección por VPH están plenamente identificados como son: inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales y uso de anticonceptivos orales principalmente.

Los recientes avances en biología molecular y celular han permitido postular los mecanismos por los que VPH puede transformar el epitelio normal a maligno [36]. Mientras que, por otro lado, los estudios de cohorte han esclarecido el problema de temporalidad entre infección por VPH y cacu [37,38]. Estos han demostrado que la infección precede a la transformación maligna del epitelio.

Se ha estimado la incidencia acumulada para lesión NIC grado 2 y 3 para dos años de seguimiento; en 110 mujeres con infección por VPH tipo 16 ó 18 y otros tipos no identificados fue del 49%; del 39% en mujeres con infección a VPH 16 ó 18 únicamente y del 26% en mujeres con VPH 6 ó 11 únicamente [38].

En ese mismo estudio se calculó el riesgo relativo en mujeres con infección por VPH fue 11 (IC95% 3.7-31) veces mayor comparado con la mujeres sin infección , siendo el riesgo atribuible del 78%. Concluyeron que el exceso del riesgo estimado fue asociado a la infección

de VPH 16 ó 18.

Esta bien establecido que para ciertas poblaciones el efecto sinérgico entre VPH y del uso de AO. Además, se han postulado los mecanismos por los cuales los AO y VPH están involucrados en el desarrollo de cacu [39].

Algunas asociaciones de infección por VPH y factores gineco-obstétricos han sido descritas. El riesgo para desarrollar infección por VPH en mujeres usuarias de AO es del 1.5; mientras que, en las mujeres que son usuarias por períodos prolongados es del 9.8 [40,41].

En un trabajo de casos y controles estimaron que el riesgo relativo para infección a VPH es de 1.4 (IC 95% 0.6 - 3.0) en mujeres que reportaron de cinco a nueve parejas. Mientras que, las mujeres con 14 o más parejas el riesgo estimado fue de 4.2 (IC 95% 1.1 - 17.7) [42].

Diferentes trabajos han mostrado que la infección por VPH es frecuentemente encontrada en mujeres embarazadas. Se ha reportado la prevalencia de infección a VPH utilizando la técnica de Southern blot; para mujeres sin embarazo fue de 12.5% (n=96), mientras que en las embarazadas fue de 28% (n=92) [43]. Y utilizando la técnica de PCR encontró que la prevalencia en mujeres sin embarazo fue de 41% (n=160) y en mujeres embarazadas fue de 42% (n=115) y ésta aumento al 50% en el primer trimestre del embarazo [44].

Estos hallazgos confirman la fuerte asociación entre la historia natural de la infección y el

cacu; además de apoyar la teoría de que la transformación maligna del epitelio está claramente asociada con los diferentes tipos de virus del papiloma presentes en la infección.

Por lo que la regresión o progresión de la infección y de la lesión dependen de varios factores como son: 1) la respuesta inmune del hospedero; 2) la presencia de cofactores gineco-obstétricos y su prevalencia y; 3) factores genéticos del hospedero como la presencia de ciertos oncogenes [35].

Antes del uso de la técnica de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR), otras metodologías menos precisas fueron utilizadas para evaluar la prevalencia de la infección. Estas comprendían desde técnicas inmunohistoquímicas, así como técnicas de biología molecular (Hibridación in situ, Dot blot, etc). Esto ocasionó que la prevalencia de la infección por VPH fuera subestimada y consecuentemente, la asociación entre VPH y cacu no fuera clara [45,46].

Se ha realizado la comparación entre las tres técnicas más usadas en la evaluación de la infección viral. En una muestra de 368 casos y 334 controles de cáncer invasor (población de Colombia y España) la prevalencia para la técnica de Virapap (VP) fue de 38.6%, para Southern blot (SB) fue de 31.8% y para PCR fue de 69%. Mientras que en el grupo control fue de 3.3%, 5.4% y 9.1% respectivamente. En el mismo estudio determinó la prevalencia de la infección de VPH por la técnica de VP en lesión NIC grado 3, siendo de 31.8% en el grupo caso y 8.2% en el control [47].

Esto permite concluir que la prevalencia de la infección por VPH depende del tipo de población estudiada, del método utilizado en su evaluación, del tipo viral involucrado y del tipo de lesión cervical estudiada (temprana o invasora).

**Cuadro 1. Casos nuevos de cáncer
en el D.F. de 1982 a 1989**

Año	No. total	Mujeres n (%)	Ca- cu n (%)
1982	16,366	10,620 (64.9)	3,732 (35.1)
1983	16,234	10,335 (63.7)	3,602 (34.9)
1984	17,574	11,313 (64.4)	3,559 (31.5)
1985	14,812	9,419 (63.6)	2,972 (31.5)
1986	15,284	9,691 (63.4)	2,834 (29.2)
1987	16,262	10,486 (64.5)	3,218 (30.7)
1988	17,860	11,245 (63.0)	3,316 (29.5)
1989	16,043	9,850 (61.4)	2,724 (27.7)
Total	130,435	82,959 (63.6)	25,957 (31.3)

Fuente: Registro Nacional de Cáncer/DGE/SSA.

**Cuadro 2. Casos nuevos de cáncer cérvico-uterino
en el D.F. ajustado por tipo de lesión**

Año	Tipo de lesión		Total
	<i>in situ</i> n (%)	invasora n (%)	
1985	762 (25.6)	2 210 (74.4)	2 972
1986	697 (24.6)	2 137 (75.4)	2 834
1987	896 (27.9)	2 322 (72.1)	3 218
1988	978 (29.5)	2 338 (70.5)	3 316
1989	747 (27.4)	1 977 (72.6)	2 724
Total	4 080 (27.1)	10 984 (72.9)	15 064

Fuente: Registro Nacional de Cáncer/DGE/SSA.

Cuadro 3. Distribución de los casos atendidos en el Servicio de Ginecología, INCan en 1992.

Variables	n=260	%
<i>Pacientes incluidos</i>	<i>77</i>	<i>29.6</i>
<i>Pacientes excluidos</i>	<i>183</i>	<i>70.4</i>
- Condiloma	67	25.8
- Carcinoma microinvasor	23	8.8
- Fuera del intervalo de edad	41	15.8
- Lugar de residencia*	52	20.0

***Casos del interior de la República**

Cuadro 4. Características demográficas en pacientes con lesión NIC

Variables	Casos		Controles		p
	n	(%)	n	(%)	
<i>Residencia</i>					
D.F.	61/77	79.2	59/77	76.6	0.6
Edo. México	15/77	19.5	15/77	19.5	
Otros estados	1/77	1.3	3/77	3.9	
<i>Edad</i>					
≤ 19	4/77	5.2	4/77	5.2	0.5
20 - 29	28/77	36.4	28/77	36.3	
30 - 39	22/77	28.6	22/77	28.6	
40 - 49	15/77	19.5	15/77	19.5	
≥50	8/77	10.4	8/77	10.4	
<i>Escolaridad*</i>					
≤ 6	51/77	66.2	32/77	41.6	0.008
7 - 11	20/77	26.0	37/77	48.0	
≥12	6/77	7.8	8/77	10.4	
<i>Ingreso Mensual**</i>					
≤ 1000	68/77	88.3	69/77	89.6	0.9
> 1000	9/77	11.7	8/77	10.4	
<i>Estado Civil</i>					
Casada***	61/77	79.2	65/77	84.4	0.14
Otro****	16/77	20.8	12/77	15.6	

*en años terminados, **en nuevos pesos, ***casada, unión libre, ****soltera, divorciada, viuda y separada.

Cuadro 5. Variables demográficas de los factores de riesgo en lesión NIC

Variables	Casos	Controles	RR	(IC 95%)	p
<i>Escolaridad</i>					
≤ 6	51/77	32/77	1.43	(0.77 - 2.69)	0.24
7 - 11	20/77	37/77	0.82	(0.41 - 1.65)	0.75
≥12	6/77	8/77	1.00		
<i>Ingreso</i>					
≤ 1000	68/77	69/77	0.87	(0.75 - 1.22)	0.87
> 1000	9/77	8/77	1.00		
<i>Estado Civil</i>					
Casada*	61/77	65/77	0.64	(0.3 - 1.87)	0.64
Otro**	16/77	12/77	1.00		

*casada, unión libre, **soltera, divorciada, viuda y separada.

Cuadro 6. Análisis univariado de los factores de riesgo gineco-obstétricos en lesión NIC

Variables	Casos	Controles	RR	(IC 95%)*	p
Partos					
4 - >	23/77	19/77	1.50	(0.98 - 2.36)	0.085
2 - 3	38/77	28/77	1.46	(1.06 - 2.00)	0.022
0 - 1	16/77	30/77	1.00		
Abortos					
Si	36/77	26/77	1.72	(0.85 - 3.48)	0.139
No	41/77	51/77	1.00		
Cesáreas					
No	58/77	67/77	0.46	(0.18 - 1.14)	0.098
Si	19/77	10/77	1.00		
A.O.**					
Positivo	11/77	28/77	0.29	(0.12 - 0.68)	0.003
Negativo	66/77	49/77	1.00		
Parejas Sex.					
2- >	36/77	15/77	3.63	(1.67 - 7.69)	0.0003
1	41/77	62/77	1.00		
Edad 1er Parto***					
≤ 18	43/77	24/77	1.64	(1.20 - 2.26)	0.002
> 18	34/77	53/77	1.00		
IVSA***					
≤ 16	38/77	52/77	2.14	(1.06 - 4.3)	0.033
> 16	39/77	25/77	1.00		

*intervalo de confianza 95%, **anticonceptivos orales, *** en años

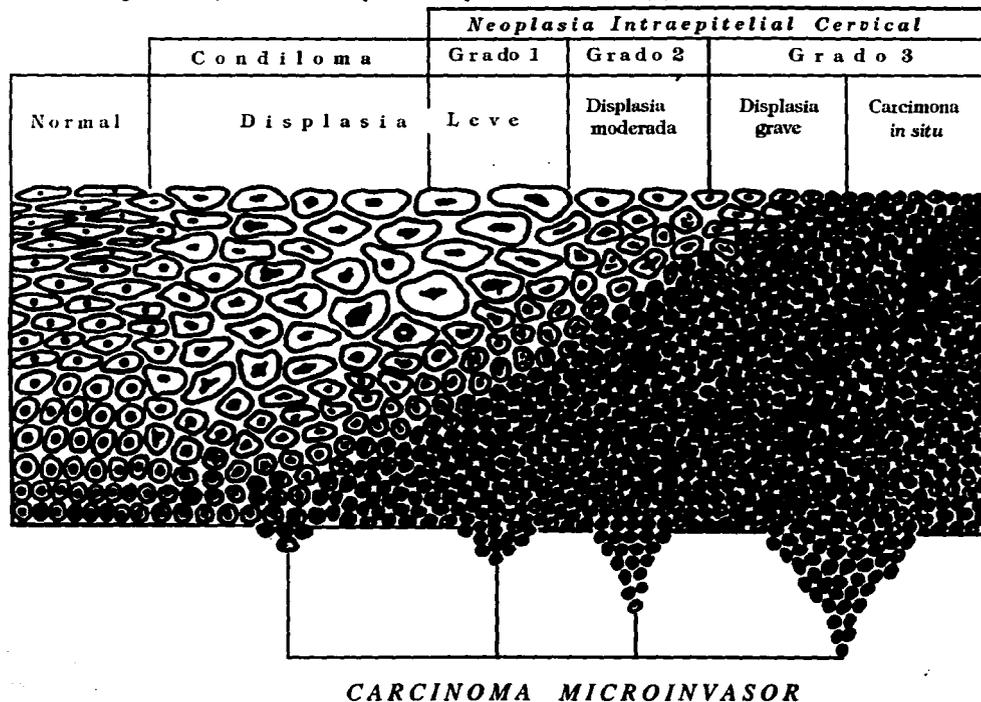
Cuadro 7. Análisis multivariado* de los factores de riesgo en lesión NIC

Variables	RR	(IC 95%)†	p
Partos			
4 - >	1.65	(0.60 - 4.51)	0.328
2 - 3	2.58	(0.98 - 5.44)	0.054
0 - 1	1.00		
Edad 1er Parto‡			
≤ 18	2.37	(0.75 - 7.47)	0.141
> 18	1.00		
Parejas Sexuales			
2 - >	3.73	(1.75 - 7.94)	<0.001
1	1.00		
IVSA‡			
≤ 16	0.81	(0.26 - 2.47)	0.705
> 16	1.00		

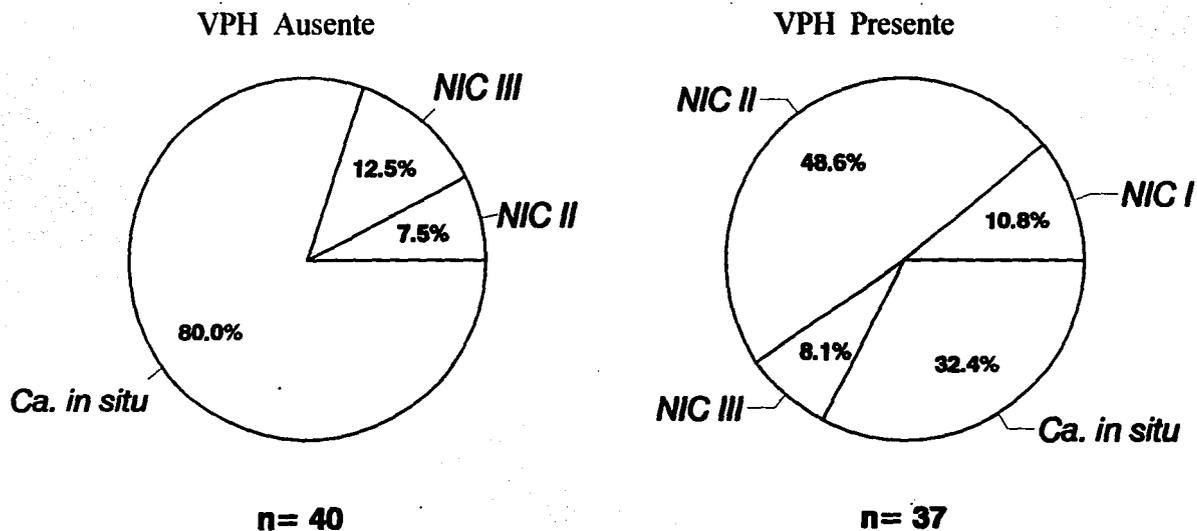
*Modelo de Regresión Logística no condicionada,
 †intervalo de confianza al 95%, ‡en años.

Figura 1. Representación esquemática de los precursores del cáncer cérvico-uterino

Los grados 1, 2 y 3 de NIC corresponden a displasia leve, moderada y grave respectivamente



**Figura 2. Distribución del tipo lesión temprana
ajustada por virus del papiloma humano ***



BIBLIOGRAFIA

1. Richart RM. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*. *Pathol Annu*. 1973; 8: 301-305.
2. Buckley CH, et al. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*. *J Clin Pathol*. 1982; 35: 1-7
3. Koss LG. *Displasia, Carcinoma-in situ and Microinvasive Carcinoma of the Uterine Cervix*. *Hum Pathol*. 1977; 8: 481-486.
4. Kurman J. Blaustein S. *Pathology of the Female Genital Tract*. New York. **Springer-Verlag** . 1989; 177-218.
5. Parkin DM, Pisani P and Ferlay J. *Estimates of the Worldwide Incidence of Eighteen Major Cancers in 1985*. *Int J Cancer*. 1993; 54: 594-606.
6. *Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 1993*. **Dirección General de Epidemiología, SSA**. 1993
7. *Compendio de Estadística. Morbilidad por Neoplasias Malignas 1982-1989*. **Dirección General de Epidemiología, SSA**. 1993.
8. Barroso E, Rendón J, Mediana R, Mora T y De la Mora S. *Registro Nacional de Cáncer: Estado Actual y Perspectivas*. *Rev del INC* 1986;32: 190-203.
9. Mohar BA, Frias MM, Beltrán OA, Macías MT, Solorza LG, Herrera GA y Ramírez GJL. *Epidemiología Descriptiva del Cáncer Cervicouterino: Instituto Nacional de Cancerología 1985-1991*. *Rev Inst Nal Cancerol*. 1993; 39: 1849-1853.
10. Cuzick J, Singer A, De Stalova BL and Chomet J. *Case-control study of Risk Factors for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Young Women*. *Eur J Cancer*. 1990; 26 (6): 684-90.
11. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. and Fedele L. *Reproductive Factors and the Risk of Invasive and Intraepithelial Cervical Neoplasia*. *Br J Cancer*. 1989; 39: 805-809.
12. Bosch FX, Muñoz N, Shah KV and Meheus A. *Second International Workshop on the Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus*. *Int J Cancer*. 1992; 52: 171-173.
13. Reeves WC, Briton LA, Brenes MM, Quiroz E, Rawls WE and de Briton RC. *Case-Control Study of Cervical Cancer in Herrera Province, Republic of Panama*. *Int J Cancer*. 1985; 36: 55-60

14. Clarke AE, Hatcher J, McKeown-Eyssen GE. *Cervical Dysplasia: Association with Sexual Behavior, Smoking, and Oral Contraceptive Use?*. **Am J Obstet Gynecol.**1985; 151: 612-616.
15. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, De Britton RC, Gaitan E, Tenorio F, García M. and Rawls W. *Parity as a Risk Factor for Cervical Cancer.* **Am J Epidemiol.** 1989; 130: 496-96.
16. Morrison EAB, Ho GYF, Vermund SH, Goldberg GL, Kadish AS, Burk K. and Burk A. *Human Papillomavirus Infection and Other Risk Factor for Cervical Neoplasia: A Case-Control study.* **Int J Cancer.** 1991; 49: 6-13.
17. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Vergara A, del Moral A, Muñoz MT, Tafur L, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Navarro C, Alonso de Ruiz P, Aristizabal N, Santamaria M, Orfila J, Daniel RW, Guerrero E, and Shah KV. *Risk Factors for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade III/Carcinoma in Situ in Spain and Colombia.* **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.** 1993; 2: 423-431.
18. Lazcano-Ponce EC, Rojas-Martínez R, Lopez-Acuña MP, López-Carrillo L y Hernández-Avila M. *Factores de Riesgo Reproductivos y Cáncer Cérvico-Uterino en la Cd. de México.* **Salud Pública Mex.** 1993; 35: 65-73.
19. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, and Mandel JS. *Selection of Controls in Case-Control Studies. I. Principles.* **Am J Epidemiol.** 1992; 135: 1019-28.
20. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, and Mandel J. *Selection of Controls in Case-Control Studies. III Design Options.* **Am J Epidemiol.** 1992; 135: 1042-50.
21. Brinton LA, Tashima KT, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, Savitz DA, et al. *Epidemiology of Cervical Cancer by Cell Type.* **Cancer Research.** 1987; 47: 1706-1711.
22. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P et al. *Risk Factors for Cervical Cancer in Colombia and Spain.* **Int J Cancer.** 1992; 52: 750-758.
23. Slattery ML, Overall JC, Abbott TM, French TK, Robison LM and Gardner J. *Sexual Activity, Contraception, Genital Infections and Cervical Cancer: Support for a Sexually Transmitted Disease Hypothesis.* **Am J Epidemiol.** 1989; 130: 248-258.
24. Kjaer SK, Engholm F, Teisen C, Haugaard BJ, Lynge Christensen RB et al. *Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus and Herpes simplex Virus Infections in Greenland and Denmark: A Population-Based Study.* **Am J Epidemiol.** 1990; 131:

669-82.

25. Brisson J, Roy M, Fortier M, Bouchard C, and Meisels A. *Condyloma and Intraepithelial Neoplasia of the Uterine Cervix: A Case-Control Study*. *Am J Epidemiol*. 1987; 128: 337-42.
26. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, De Britton RC, Gaitan E, García M and Rawls WE. *Sexual Behavior Venereal Diseases, Hygiene Practices and Invasive Cervical in a High-Risk Populations*. *Cancer*. 1990; 65: 380-86.
27. West DW, Schuman KL, Lyon JL, Robison LM and Alfred R. *Differences in Risk Estimations from a Hospital and a Population-Based Case-Control Study*. *Int J Epidemiol*. 1984; 13: 235-239.
28. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gentili A, Parazzini F and Regallo M. *Sexual Factors, Venereal Diseases, and the Risk of Intraepithelial and Invasive Cervical Neoplasia*. *Cancer* 1986; 58: 935-941.
29. Agarwal SS, Seghal A, Sardana S, Kumar A, and Luthra K. *Role of Male Behavior in Cervical Carcinogenesis among Women with One Lifetime Sexual Partner*. *Cancer* 1993; 72: 1666-9.
30. Briton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F, Garcia M and Rawls WE. *Oral Contraceptives Use and Risk of Invasive Cervical Cancer*. *Int J Epidemiol*. 1990; 19: 4-11.
31. Walcholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, and Mandel J. *Selection of Controls in Case-Control Studies. II Types of Controls*. *Am J Epidemiol*. 1992; 135: 1029-41.
32. Barron BA. *The Effects of Misclassification on the Estimation of Relative Risk*. *Biometrics*. 1977; 33: 414-418.
33. Copeland KT, Checkway H, McMichel AJ, Holbrook RH. *Bias due to Misclassification in the Estimation of Relative Risk*. *Am J Epidemiol*. 1977; 105: 488-4985.
34. Schlesselman JJ. *Case control Studies. Design, Conduct, Analysis*. New York: **Oxford University Press**. 1982; 124-143.
35. zur Hausen H. *Human Genital Cancers: Synergims Between Two Virus Infections or Synergism Between a Virus Infection and Initiating Events?* *Lancet*. 1982; II: 1370-1372.

36. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. *The Causal Link Between Human Papillomavirus and Invasive Cervical Cancer: A Population-Based Case-Control Study in Colombia and Spain.* **Int J. Cancer.** 1992; 52: 743-749.
37. De Villers E-M, Wagner D, Schneider A, Wesch H, Munz F, Miklaw H, and zur Hausen H. *Human papillomavirus DNA in Women without and with Cytological Abnormalities: Results of a 5 Year Follow-Up Study.* **Gynecologic Oncology.** 1992; 44: 33-39.
38. Koutsky LA, Jolmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckman AM et al. *A Cohort Study of the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 in Relation to Papillomavirus Infection.* **N Engl J Med.** 1992; 327: 1272-8.
39. Gloss B, Bernard HU, Seedorf K and Klock G. *The Upstream Regulatory Region of the Human-Papilloma-Virus-16 Contains an E2-Protein-Independent Chancer which Is Specific for Cervical Carcinoma Cells and Regulated by Glucocorticoid Hormones.* **EMBO J.** 1987; 6:3735-3743
40. Hildesheim A, Reeves WC, Brinton LA, Lavery C, Brenes M, De La Guardia ME, Godoy J and Rawls WE *Association of Oral Contraceptive Use and Human Papilloma Viruses in Invasive Cervical Cancers.* **Int. J. Cancer.** 1990; 45: 860-864.
41. Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ, Barmes W, Lannom L, Malley K, Briton LA, Delgado H, Jones S, Tchabo J-G and Lancaster WD. *Oral Contraceptive Use, Human Papillomavirus Infection, and Risk of Early Cytological Abnormalities of the Cervix.* **Cancer Research.** 1990; 50: 4670-4675.
42. Daling JR, Sherman KJ and Weiss NS. *Risk Factors for Condyloma Acuminatum in Women.* **Sex Transm Dis.** 1986; 13: 16-18
43. Schneider A, Hotz M and Gissmann L. *Increased Prevalence of Human Papillomavirus in the Lower Genital Tract of Pregnant Women.* **Int J Cancer.** 1987; 40: 198-201.
44. Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, Gravitt PE and Stoerker J, *Human Papillomavirus Prevalence in Pregnancy.* **Obstet Gynecol.** 1992; 79: 649-656.
45. Reeves WC, Caussy D, Brinton LA, Brenes MM, Montalván P, Gómez B, De Britton RC, Morice E, Gaitan E, Loo de Lao S and Rawls WE. *Case-Control Study of Human Papillomavirus and Cervical Cancer in Latin-america.* **Int. J. Cancer.** 1987; 40: 450-454.
46. Reeves WC, Brinton LA, García M, Brenes MM, Herrero R, Gaitan E, Tenorio F, De

Britton RC and Rawls WE. *Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer in Latin-america*. *N. Engl J. Med.* 1989; 320: 1437-41.

47. Guerrero E, Daniel WR, Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Zubiri ML, Ascunce N, Gonzalez LC, Tafur L, Izarzugaza and Shah KV. *Comparison of ViraPap, Southern Hybridization, and Polymerase Chain Reaction Methods for Human Papillomavirus Identification in an Epidemiological Investigation of Cervical Cancer*. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 2951-2959.

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DIVISION DE INVESTIGACION CLINICA
"FACTORES DE RIESGO EN CANCER CERVICO-UTERINO"**

ENCUESTADOR (A) :

- 1.- LA PERSONA CANDIDATA A LA ENCUESTA DEBERA LEER Y FIRMAR LA FORMA DE CONSENTIMIENTO PREVIAMENTE, **SI ESTE REQUISITO NO HA SIDO CUBIERTO, NO DEBERA INICIAR LA ENCUESTA.**
- 2.- PARA EL LLENADO EL CUESTIONARIO UTILICE UNICAMENTE LAPIZ DEL NUMERO 2 ó 2 1/2, **POR FAVOR NO UTILICE TINTA.**
- 3.- EL SIGUIENTE CUESTIONARIO **NO DEBE SER ENTREGADO A LA ENCUESTADA**, USTED ELABORA CADA UNA DE LAS PREGUNTAS Y ANOTARA LA RESPUESTA EN EL ESPACIO CORRESPONDIENTE.
- 4.- **LAS AREAS SOMBREADAS SON PARA USO DEL INSTITUTO.**
- 5.- **LA COLUMNA DERECHA ES PARA USO EXCLUSIVO DEL INSTITUTO**, NO DEBERA HACER NINGUNA ANOTACION EN ESTA.
- 6.- LAS PREGUNTAS CON OPCIONES, **ANOTE UNICAMENTE LA OPCION QUE CORRESPONDE A LA RESPUESTA PROPORCIONADA POR LA ENCUESTADA.**
- 7.- **UTILICE SOLO UNA OPCION COMO RESPUESTA**, ESTAS PREGUNTAS NO DEBEN TENER DOS O MAS OPCIONES COMO RESPUESTA.
- 8.- SI LA ENCUESTADA RESPONDE CON DOS O MAS OPCIONES, **ANOTE LA LEYENDA "NO SABE".**
- 9.- LAS PREGUNTAS EN LAS QUE NO SE ESPECIFICA OPCION ALGUNA, **ANOTE TEXTUALMENTE LA RESPUESTA QUE PROPORCIONA LA ENCUESTADA.**
- 10.- SI LA ENCUESTADA NO ENTIENDE LA PREGUNTA EN DOS OCASIONES CONSECUTIVAS, **ANOTE LA LEYENDA "NO ENTIENDE".**
- 11.- EL FORMATO DE LAS FECHAS SEGUIRAN EL SIGUIENTE ORDEN **DIA MES Y AÑO**
- 12.- SI LA ENCUESTADA NO DESEA RESPONDER ALGUNA PREGUNTA, ANOTE LA LEYENDA **"NO RESPONDE".**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DIVISION DE INVESTIGACION CLINICA
"FACTORES DE RIESGO EN CANCER CERVICO-UTERINO"

Título del Proyecto: Estudio de Casos y Controles en Cáncer Cérvico Uterino.

Investigadores: Biol. Mauricio Frías M., Dra. Laura Suchit B., Dr. José Luis Ramírez G., Dr. Abelardo Meneses G. y Dr. Alejandro Mohar B.

Procedimiento:

El propósito del estudio es investigar los determinantes del cáncer cérvico-uterino. éste consiste en una entrevista, en proporcionar una muestra de células del cervix (PAP). Los resultados del análisis de la muestra me serán entregados y son estrictamente confidenciales. Ninguna información que me identifique sera usada en cualquier reporte, artículo o publicación sobre este estudio.

Riesgo:

Entiendo que la muestra de células de cervix (PAP) que donaré me causará algunas molestias y que existe poca probabilidad de que ésta me provoque un daño mayor.

Alternativas de la Participación:

He sido completamente informada, de la naturaleza y propósitos del estudio, además de los riesgos por participar en el mismo. Mis preguntas han sido satisfactoriamente contestadas de como se realizará el estudio por:

/ / 199

Biol. Mauricio Frías Mendivil

Fecha

Nombre del Investigador

5 73 46 62

Firma

No. telefónico del Investigador

Estoy de acuerdo en participar en el estudio, en el entendido de que puedo renunciar a participar al mismo, aún después de haber firmado esta forma de consentimiento, y sin ninguna justificación. Esto no implica que mi tratamiento o mis cuidados médicos se verán afectados por mi decisión, si en cualquier momento siento que mis dudas no han sido contestadas adecuadamente, puedo ponerme en contacto con el Comité de Investigación del Instituto.

Nombre de la Encuestada

**Firma de la Encuestada o
Representante Legal**

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SON RESPECTO A LA VIVIENDA QUE USTED HABITA	
22.- ¿La casa que habita es?: [] 1) PROPIA 2) RENTADA 3) OTRO: []	
23.- ¿Cuántos cuartos tiene la casa?: []	
24.- ¿El baño está dentro de la casa?: [] 0) NO 1) SI	
25.- ¿La cocina es un cuarto independiente?: [] 0) NO 1) SI	
26.- ¿La casa cuenta con agua potable?: [] 0) NO 1) SI	
27.- ¿La casa cuenta con luz eléctrica?: [] 0) NO 1) SI	
LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A SU HISTORIA REPRODUCTIVA Y CONDUCTA SEXUAL	
28.- ¿A qué edad fue su primera regla?: [] 00) NO RECUERDA	
29.- ¿Cuántos embarazos ha tenido?: [] 00) NO {00-----> PASE A LA 32}	
30.- ¿Cuántos de sus embarazos fueron partos?: []	
31.- ¿Cuántos embarazos fueron cesareas?: []	
32.- ¿Cuántos abortos ha tenido?: [] 00) NO	
33.- ¿A qué edad tuvo a su primer bebé?: []	
34.- ¿Ha usado pastillas para no embarazarse?: [] 0) NO 1) SI {0----> PASE A LA 36}	
35.- ¿Cuánto tiempo ha usado las pastillas?: []	
36.- ¿A qué edad tuvo su primera relación sexual?: [] 00) NO RELACIÓN SEXUAL {00----> PASE A LA 43}	
37.- ¿Con qué frecuencia tiene relaciones sexuales?: []	
38.- ¿Ha tenido relaciones sexuales por el ano?: [] 0) NO 1) SI {0----> PASE A LA 41}	
39.- ¿La relación sexual anal fue antes de un coito vaginal?: [] 0) NO 1) SI	
40.- ¿Cuántas veces ha tenido relaciones sexuales por el ano?: []	
41.- ¿Cuántas parejas sexuales ha tenido?: []	
42.- ¿Con cuántas de sus parejas sexuales ha tenido relaciones sexuales por más de 3 meses?: []	

43.- ¿Cuántas veces se ha hecho la prueba del cáncer (Papanicolaou)?: [] 0)NO 1)SI (00----> PASE A LA 45)	
44.- ¿Cada cuándo se hace la prueba del cáncer?: []	
45.- ¿Alguna vez ha usado los lavados vaginales?: [] 0)NO 1)SI (0---> PASE A LA 48)	
46.- ¿Cuánto tiempo ha usado los lavados vaginales?: []	
47.- ¿Qué utiliza en el lavado vaginal?: []	
48.- ¿Fuma usted actualmente?: [] 0)NO 1)SI (0---> PASE A LA 51)	
49.- ¿Cuántos cigarros fuma diario?: [] []	
50.- ¿Cuánto tiempo lleva fumando?: []	
51.- ¿Antes había fumado?: [] 0)NO 1)SI (0---> PASE A LA 55)	
52.- ¿Cuántos cigarros fumaba?: [] []	
53.- ¿Cuánto tiempo estuvo fumando?: [] []	
54.- ¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar?: []	
55.- ¿Su pareja actual fuma?: [] 0)NO 1)SI (0---> PASE A LA 57)	
56.- ¿Su pareja fuma cuándo está en casa?: [] 0)NO 1)SI	
57.- ¿Algunos de sus familiares directos tiene o ha tenido cáncer?: [] (0---> FIN) 0)NO 1)SI	
58.- ¿Quiénes de sus familiares directos tienen o han tenido cáncer?: [] []	
59.- ¿Qué tipo de cáncer tiene o tenía su familiar?: [] []	
60.- Hora de Terminó de la Encuesta: [] []	
MUCHAS GRACIAS POR PERMITIR LA ENTREVISTA Y POR SU VALIOSO TIEMPO	