

11278 4  
22.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA  
TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS  
SOCIOMEDICAS EN EL AREA DE EPIDEMIOLOGIA

TITULO:

PREVALENCIA DE INFECCION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
GENOTIPOS 16-18 Y SU ASOCIACION CON CANCER CERVICAL EN UNA  
MUESTRA DE MUJERES DE LA CIUDAD DE MEXICO.

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

ALUMNO: MC, MSP AURELIO CRUZ VALDEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. MAURICIO HERNANDEZ AVILA

CUERNAVACA, MOR. ENERO DE 1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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	X
	Indice	Xi
	Resumen	XX
I.	Introducción	1
II	Virus de Papiloma Humano y Cáncer Cervical	2
III	Características del Virus de Papiloma Humano	3
IV	Diagnóstico del Virus del Papiloma Humano	6
V	Historia Natural de la Infección genital por VPH	7
	V. 1 Diagnóstico	7
	V. 2 Mecanismos de Infección	7
	V. 3 Transmisión sexual	9
VI	Factores de Riesgo para la infección genital por el VPH	10
	VI. 1 Conducta sexual	10
	VI. 2 Inmunosupresión	10
	VI.3 La edad	12
	VI. 4 Ciclo menstrual y embarazo	13
	VI. 5 Contraceptivos orales y hormonales	14
	VI. 6 Tabaquismo	15
	VI. 7 Factores nutricionales	15
	VI. 8 Predisposición genética	15
VII	Modelo conceptual de la cancerogénesis	16
	VII. 1 Teoría de Beremblum	16
	VII. 2 Predisposición genética para la presencia de CACU	17
	VII. 3 Agentes inmunológicos y la presencia de CACU	17
	VII. 4 Factores Reproductivos y la presencia de CACU	18
VIII	Cáncer Cérvico-Uterino y su relación con infección por el VPH	19
IX	Justificación	21
X	Objetivos	23
XI	Hipótesis	24
XII	Metodología	25
	XII. 1 Diseño del estudio	25
	XII. 2 Resumen de la metodología	25
	XII. 3 Selección de la población de estudio	26
	XII. 4 Definición del evento de estudio	28
	XII. 5 Criterios de inclusión para los casos	28
	XII: 6 Criterios de inclusión para los controles	29
	XII: 7 Instrumentos de recolección de la información	29
	XII. 8 Reporte citológico de los casos	30
	XII. 9 Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP)	30
	XII. 10 Poder estadístico	32
	XII: 11 Análisis estadístico	34
XIV	Limitaciones del estudio	36
XV	Resultados	38
XVI	Discusión	41
	Conclusiones	49
XVII	Referencias bibliograficas	51
	Anexos	

## **AGRADECIMIENTOS**

**Este estudio fue realizado gracias a un financiamiento otorgado por el Consejo nacional de Ciencia y Tecnología de México, la Fundación Mexicana para la Salud y la Organización Panamericana de la Salud.**

**Se agradece las facilidades para la realización de este estudio a los servicios de oncología ginecológica de los siguientes hospitales de la Ciudad de México:**

**Hospital General de la Secretaría de Salud**

**Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud**

**El Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 y 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

**El Hospital 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado.**

**Asimismo, los servicios de patología del Hospital Central Militar, el Hospital de México y el Hospital Metropolitano.**

## I. INTRODUCCION

Los virus son pequeños microorganismos con capacidad de infectar y causar destrucción celular. Para poder sobrevivir necesitan encontrarse dentro de las células y utilizar el DNA del hospedero para reproducirse. Existen muchos tipos de virus que comparten dos situaciones en común: a) todos ellos contienen un material genético (RNA o DNA); y b) una cubierta o cápside compuesto de proteínas.

Se han identificado diferentes familias de virus que son agrupados de acuerdo a la base de su estructura, composición química y similitudes en su mapa genético. Un virus puede entrar al hospedero por diferentes vías, la mayoría de las veces entran al cuerpo al ser deglutidas, o a través de relaciones sexuales, y en pocos casos pueden entrar a través de la piel o por inoculación directa a la sangre. Al penetrar a la célula, el virus incorpora su material genético produciendo cambios en el DNA que permite que el virus se reproduzca por si mismo y cause la enfermedad<sup>1</sup>.

Estudios experimentales y epidemiológicos estiman que alrededor del 5% de todos los cánceres están asociados con algún tipo de virus. En estos estudios se ha observado que ciertos virus contribuyen al cambio de células normales a células cancerosas. Aunque pertenezcan a diferentes familias, aquellos virus que producen cambios celulares son conocidos como virus oncogénicos<sup>2</sup>.

En algunos casos, los virus pueden actuar directamente provocando que la célula pierda la capacidad de controlar su crecimiento formando masas de células anormales. En otros, el virus puede actuar indirectamente dañando el sistema inmune celular y disminuyendo, por consecuencia, la capacidad de eliminar células cancerosas al principio de su formación. En algunos casos ambos eventos pueden presentarse.

Diferentes grupos virales juegan un importante papel en el desarrollo del cáncer en humanos, donde se incluyen:

- 1) El grupo de herpesvirus, como el virus de Epstein-Barr (VEB) que causa el Linfoma de Burkitts, así como también el virus del herpes simple -2 (VHS-2) que se ha visto asociado al cáncer cervical aunque existe controversia de esta relación en diferentes estudios epidemiológicos.
- 2) El virus de la hepatitis B y C que están asociados con el desarrollo de carcinoma hepatocelular;
- 3) El grupo de los retrovirus (también llamados virus RNA tumorales) como el virus de la leucemia de células T humanas (HTLV-I) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que esta asociado al sarcoma de Kaposi ; y
- 4) El virus del papiloma humano (VPH) que por estudios experimentales y epidemiológicos ha sido el más asociado al cáncer cervical (CACU) y a otro tipo de tejido epitelial <sup>2</sup>.

## **II.- VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER CERVICAL.**

La epidemiología del cáncer genital claramente muestra una correlación entre esta enfermedad y actividad sexual <sup>3,4</sup>. El inicio de relaciones sexuales a temprana edad y promiscuidad son factores de riesgo establecidos para cáncer cervical. El aumento de la incidencia de cáncer tanto de pene como cervical en diferentes países, sugiere que ambos tipos de neoplasias están inducidas por el mismos factor. Los hombres con múltiples parejas sexuales e inicio de vida sexual a temprana edad incrementa el riesgo de CACU de sus parejas, en el caso de que la mujer manifiesta haber tenido solo como pareja sexual a su esposo. Consecuentemente un número de agentes infecciosos han sido incluidos como factores etiológicos, pero sin tener evidencias concluyentes, como es el caso del herpes simple tipo-2<sup>4</sup>.

Un posible papel del virus del papiloma humano (VPH) en la inducción del CACU fue sugerido desde 1975 por zur Hausen <sup>5</sup>, sin embargo, no fue debidamente estudiado en esa época debido a que el VPH no puede ser propagado en cultivo celular. Los primeros estudios experimentales se basaron en material fresco

tomado de biopsias de condilomas y frecuentemente fallaban debido a la pequeña cantidad de virus encontrado intracelularmente. La implementación de técnicas de clonación del DNA viral resolvió parcialmente el problema. Las técnicas para identificar los niveles y secuencias del DNA ayudo a conocer la pluralidad de los VPH, su prevalencia en diferentes tipos de tumores y algunos aspectos de su biología molecular. En estudios posteriores, secuencias de DNA se identificaron tanto en tumores benignos como malignos del cérvix y en sitios genitales externos, tanto de hombres como de mujeres <sup>6</sup>. Estos hallazgos provocaron especulaciones acerca del papel del VPH en la etiología del cáncer genital, provocando que se desarrollaran mejores técnicas de identificación, tipificación, así como de estudios clínicos y epidemiológicos lográndose, actualmente identificar una asociación del CACU con ciertos tipos de VPH <sup>7</sup>.

### **III.- CARACTERISTICAS DEL VPH.**

Los papilomavirus pertenecen al género Papiloma de la familia Papovaviridae, clasificándose por su estructura y composición bioquímica. Los papilomavirus se agrupan de acuerdo al hospedero que infectan y a la homología en su secuencia de bases; si existe menos del 50% de hibridación cruzada a los DNA ya conocidos, se les asignan diferentes tipos genéticos (genotipos).

Actualmente, existen más de 70 genotipos identificados del VPH, y cerca de 20 infectan el cérvix uterino. Ciertos subtipos de alto riesgo han sido asociados a cáncer cervical, entre los que se encuentran el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58. Otros subtipos han sido asociados con menor frecuencia a CACU, entre los que se encuentran los subtipos 6, 11, 42, 43 y 44. Nuevos subtipos continúan siendo detectados, pero hasta el momento no han sido caracterizados suficientemente<sup>8</sup>.

El genoma circular de DNA de todos los papilomas se divide en tres segmentos de diferente tamaño (fig 1). La región larga de control (RLC), los genes de lectura temprana (*E* de early en inglés) y los genes de lectura tardía (*L* de late en inglés),

estas últimas debido a motivos históricos más que a una estricta secuencia de genes. Los genes L codifican a las proteínas L1 y L2 que forman parte de la cápside (cubierta) viral y los genes E codifican a proteínas que regulan una variedad de funciones del virus<sup>9</sup>.



figura 1

Los genes E5, E6 y E7 codifican proteínas con funciones de estimulación de crecimiento viral. Las propiedades de esas proteínas, son relevantes para las características carcinogénicas del virus.

El gene E1 inicia la replicación del genoma (DNA) del papilomavirus.

El gene E2 regula la transcripción y replicación del virus. Controla la transcripción de los genes que forman las proteínas oncogénicas virales E6 y E7.

La proteína E4 tiene la función de madurar y liberar a las partículas virales dentro de la célula del huésped.

El gene E5 interviene en la unión con la membrana celular y actúa disminuyendo el mecanismo de la vacuolización de las células, de esta forma evita la destrucción intracelular del virus.



Varios trabajos han mostrado que al disminuir la proteína E2 se activa la transcripción de los oncogénes virales. La localización exacta de los sitios de unión de la proteína E2 a lo largo de la RLC es diferente para cada uno de los virus, sin embargo para los que colonizan los genitales estos sitios de unión se ubican en la región promotora proximal del gen E6.

La oncoproteína E6 viral se puede localizar tanto en el núcleo como en la membrana plasmática de la célula humana, y tiene gran afinidad por el DNA uniéndose principalmente el antioncogen p53.

Por otro lado, en la oncoproteína E7 del VPH se han identificado dos regiones de aminoácidos involucradas en los procesos de transformación, que interactúan con el antioncogen celular de retinoblastoma (Rb)<sup>9,10</sup>.

Por lo tanto las proteínas oncogénicas E6 y E7 pueden unirse a las proteínas antioncogénicas p53 y pRB, respectivamente. La destrucción o inactivación de p53 y pRB es muy importante en el proceso neoplásico ya que ellas son las que controlan el crecimiento de células malformadas<sup>10</sup>.

#### IV. DIAGNOSTICO DEL VPH

En comparación con el condiloma, la infección por VPH se presenta con lesiones clínicamente inaparentes en el cuello de la matriz. Por esto su diagnóstico está basado en colposcopia, cambios citológicos vistos en prueba de Papanicolaou, a través de antígenos de VPH por medio de tinción de inmunoperoxidasa o por identificación de la secuencia de DNA del VPH en estudios de hibridación<sup>9</sup>.

El estudio microscópico por medio de citología e histología se basa en la presencia de collocitosis y disqueratosis. El problema de estos estudios son las variables inter e intraobservador para la detección de estas lesiones, provocando que la sensibilidad de la prueba oscile del 15 al 36%. Además, éstas lesiones no son específicas del VPH; por otro lado, la diferencia en las nomenclaturas de este tipo de lesiones dificulta los estudios epidemiológicos<sup>11,12</sup>.

Los métodos de hibridación de los ácidos nucleicos, han ofrecido una mejor posibilidad para tipificar los VPH presentes tanto en tejido infectado como en tejido tumoral. En el DNA tumoral se han encontrado secuencias genotípicas de estos virus, lo cual ofrece una excelente opción para la identificación del virus y de sus tipos, teniendo una sensibilidad mayor a la ofrecida por otros métodos. La implementación de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) ofrece otra opción en la identificación de secuencias específicas del DNA, las cuales son amplificadas mediante ciclos sucesivos de polimerización empleando una enzima DNA polimerasa termoestable (polimerasa Taq) que para iniciar el proceso necesita la presencia de un oligonucleótido<sup>9</sup>.

## **V.- HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN GENITAL DEL VPH.**

### **V.1 Diagnóstico.**

La infección de los queratinocitos por VPH da como resultado diferentes fenómenos morfológicos clasificados como: clínicos, subclínicos, e infección latente. Alternamente, la infección clínica puede diferenciarse de infecciones citológicas o infecciones moleculares. Lo importante es que la Infección por el VPH debe de distinguirse de las Enfermedades Asociadas a Infección por VPH, como las neoplasia premalignas y malignas (VPH-NIC), ya que debe de sumarse al virus otros factores para transformar los queratinocitos <sup>13,14</sup>.

### **V.2 Mecanismo de infección.**

El virus entra al tracto genital femenino a través de un microtrauma cervical situándose en las células basales (fig 2). Cuatro semanas después de la infección inicial, se presenta la transcripción de los genes tempranos del VPH (genes E), presentándose el pico máximo de la replicación y transcripción entre las semanas 6 a 8. Después de 10 a 12 semanas, aunque puede tardarse hasta 8 meses, se presentan lesiones conocidas como condilomas que se diagnostican clínicamente <sup>15,16</sup>.

En este período de tiempo se produce una alta cantidad de DNA viral y elaboración de antígenos virales en las células superficiales mas diferenciadas, lugar donde el VPH se ensambla en forma de viriones <sup>1</sup>.

Ya en las células superficiales, el virus puede también permanecer sin replicarse encontrándose en estado latente o de reservorio por semanas o meses sin causar lesión celular. Posteriormente el DNA viral generalmente se abre en la región E1-E2 durante la inserción al DNA celular, donde la integración del genoma viral ocurre en forma aleatoria, es decir, que puede unirse en distintos sitios del DNA celular <sup>1,8,13,14</sup>.

La propagación viral sobre el epitelio cervical y el efecto citopático en las células de diferenciación, dan una imagen de atipia coliocítica, observable por medio de estudios cito e histológicos.

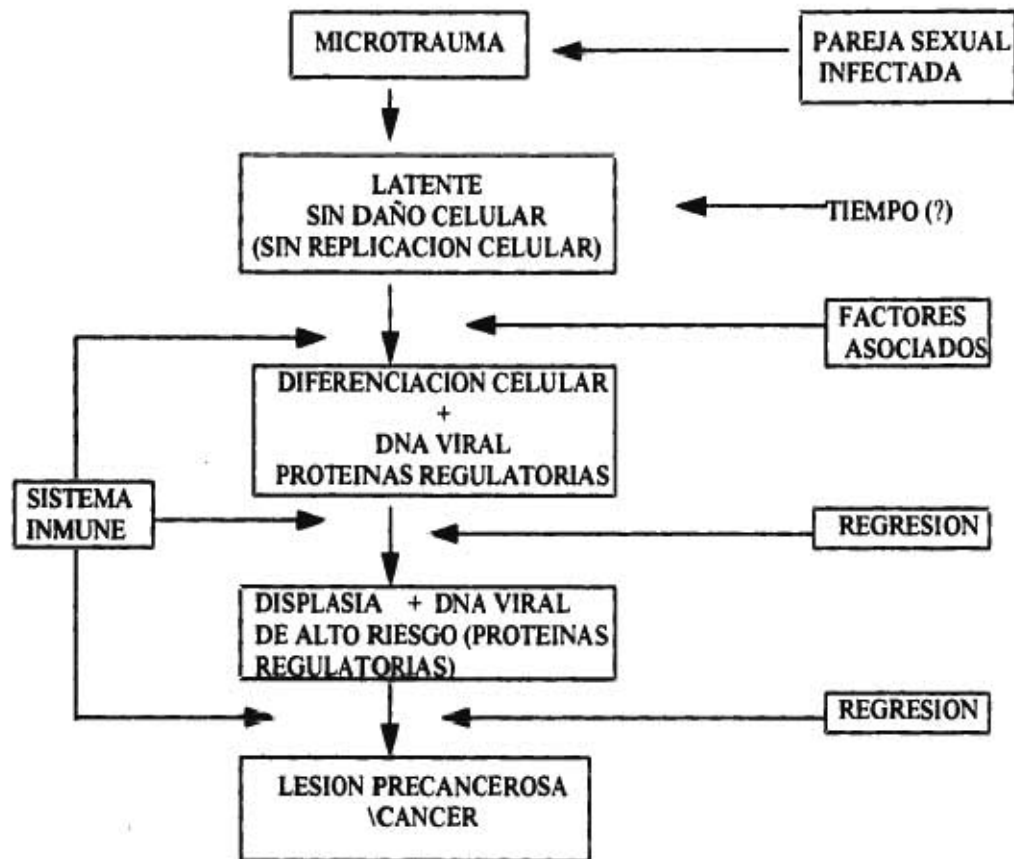


figura 2

Al lesionarse la unión escamo-columnar, particularmente la porción glandular, éstas lesiones son reemplazadas por zonas de epitelio escamoso siendo, por consecuencia más vulnerables al papiloma.

En pacientes tratados con placebo la tasa de regresión del condiloma acuminado varia entre 0 a 69%. Sin embargo, en más del 67% de estos pacientes, la enfermedad puede recurrir y en un 45% permanecer con infección latente aun después de ser tratados, demostrandose la presencia del VPH por medio de la técnica de Southern-blot<sup>17-20</sup>.

Por otro lado, el curso de las enfermedades subclínicas y latentes han sido estudiadas con la limitación de que el examen clínico no excluye la reinfección por la pareja sexual. En un seguimiento de mujeres por 27 meses se mostró que el 50 y 66% de las pacientes fueron positivas al VPH en más de una ocasión, utilizando técnicas como hibridación por Southern blot, hibridación por dot blot, o detección basadas en RCP. Entre el 30 al 50% de las mujeres permanecieron intermitentes o consistentemente positivas (dependiendo de la sensibilidad de la técnica utilizada), y el 40% de ellas tuvieron nuevos o diferentes tipos de VPH comparado con el tipo de VPH inicial,<sup>21,22</sup>

### **V.3 Transmisión Sexual.**

Como ya se comentó anteriormente, el período de incubación del condiloma acuminado varía entre 3 semanas a 8 meses<sup>23,24</sup>. Para infecciones subclínicas e infección latente por VPH no existe información acerca del intervalo entre la exposición y el establecimiento de la infección. Mas del 70% de las parejas de mujeres con diagnóstico de infección por VPH y neoplasia cervical, son diagnosticados como infección subclínica o enfermedad asociada al VPH<sup>25,26</sup>. Sin embargo, en las mujeres positivas al VPH 16 únicamente el 47% de las lesiones diagnosticadas a sus esposos contenían el mismo virus<sup>27</sup>. Esta situación se complica aún mas ya que solo el 50% de los hombres con VPH 16 positivos tuvieron las mismas variantes del VPH 16 que la de sus parejas. Las lesiones o células que contienen virus pueden continuar con la transmisión. Pero el semen, vejiga y/o uretra pueden actuar solo como reservorio del VPH, dando una diferencia significativa de la positividad del VPH en las parejas femeninas de hombres con VPH 16 positivos en semen comparados a hombres con VPH 16 negativos<sup>28</sup>.

## **VI.- FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION GENITAL POR EL VPH.**

La prevalencia de infección por el VPH en la población general es mucho menor que en pacientes con neoplasia asociada al VPH. Recientes estudios han reconocido los factores que incrementan el riesgo para infección por el VPH asociada a neoplasia, o para ambos<sup>29</sup>.

### **VI.1 Conducta sexual**

El número de parejas sexuales incrementa el riesgo para la positividad del VPH en el tracto genital<sup>30</sup>, y esta asociación es independiente de otros factores de riesgo como edad, raza o uso de contraceptivos orales. El riesgo para adquirir el VPH con cada nueva pareja fue estimado en 3.1. Sin embargo, el número de parejas sexuales y un IVS temprano puede ser el responsable para adquirir infección genital por VPH y no para la transformación de infección por VPH a Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), ya que la asociación entre el IVS temprano y el número de parejas sexuales con lesiones de alto grado (LAG) fueron neutralizados después de ajustar por positividad al VPH<sup>31</sup>.

### **VI.2 Inmunosupresión**

El descubrimiento de la existencia de una infección latente por el VPH, es decir, que una parte de la población se encuentra expuesta al virus sin presentar algún tipo de lesión local, ha llegado a sugerir que existen otros factores en la génesis de la transformación celular, resaltando los aspectos inmunológicos del hospedero.

Al conocer que el VPH no cruza en las células basales, se sugiere que es en este tipo de células donde se encuentra involucrada la respuesta inmune.

La primera línea de defensa del hospedero son los macrófagos celulares y las células intraepiteliales de Langerhans. El reconocimiento de las células lesionadas provoca su destrucción y por consiguiente la liberación de proteínas virales<sup>14</sup>.

Los papilomas virus son parásitos que se adaptan fácilmente y provocan una respuesta inmune mínima por lo tanto las lesiones causadas por este virus son toleradas por períodos largos.

La importancia de la inmunidad humoral y celular para suprimir la infección por papilomavirus está basada en estudios de genética llevadas a cabo en personas con inmunodeficiencias. Ha sido descrito un incremento en el riesgo para condiloma genital y para NIC en pacientes receptores de trasplante renal. Fueron diagnosticadas infecciones latentes y subclínicas por VPH 16-18 en 27% de mujeres receptoras de trasplantes comparadas con un 6% en controles<sup>31</sup>. La terapia inmunosupresora que sufren los pacientes candidatos a trasplante induce cambios característicos en su perfil de anticuerpos contra VPH: los Ac IgG contra L1 y L2 del VPH 16 disminuyen significativamente después del trasplante, la actividad de los Ac IgA contra la región E2 incrementa significativamente, sugiriendo reactivación del virus latente<sup>32</sup>.

En estudios realizados en pacientes VIH positivos se ha visto que existe un aumento en el riesgo de infección por VPH y, posiblemente, con NIC asociado al VPH (VPH-NIC) que en pacientes controles. En mujeres con VIH con conteo de CD4 <200/mm<sup>3</sup> fueron positivas por dot blot a VPH comparadas con ninguna positiva de las 22 mujeres con CD4 ≥200/mm<sup>3</sup> tomadas como control<sup>33</sup>. La asociación del VIH y VPH es explicada por disminución de la inmunidad celular en individuos con VIH positivo, con el aumento en el riesgo de adquirir infección por el VPH y/o la reactivación de la infección latente. El sinergismo de estos dos virus se explica también, por la transactivación de la RLC del VPH por la proteína *VIH-1 tat* que provoca un incremento en la expresión de E7 del VPH 18 en las células *HeLa*.<sup>31,32</sup> La inmunidad mediada por células dirigidas contra esos antígenos es importante como causa de regresión de papiloma, así como en la prevención del crecimiento de papiloma dentro de las células basales reinfectadas<sup>33,34</sup>

### VI.3 La Edad.

En una población hospitalaria de 4,144 mujeres con citología negativa (fig. 3), la prevalencia del VPH se midió con la técnica de RCP y mostro la alta positividad en mujeres entre los 20 a 24 años de edad y que declina al aumentar la edad <sup>35</sup>.

**Detección de VPH correlacionada con la edad en muestras genitales de 4,144 mujeres con citología negativa detectadas por RCP, USA**

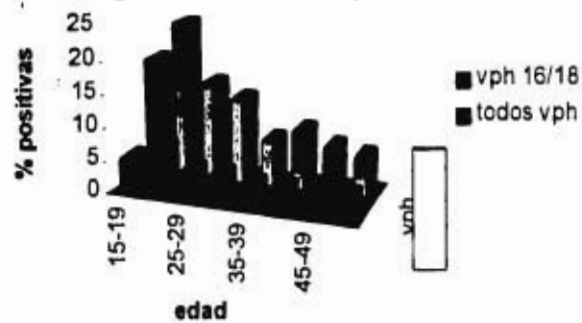


figura 3

La distribución de la prevalencia por edad es similar para todas los tipos de VPH la cual es una evidencia indirecta que un efecto de cohorte puede no ser responsable del fenómeno. La asociación del VPH asociada a la edad también permanece significativa cuando es ajustada por otros factores de riesgo. La edad dependiente de la la detección por el VPH puede ser explicada por adquisición de cambios hormonales e inmunológicos con el aumento de la edad.

A pesar de la alta sensibilidad del RCP, la prevalencia del VPH de alto riesgo es muy baja en pacientes mayores de 40 años, este grupo puede ser sustituido como grupo blanco para programas de tamizaje para VPH, debido a la especificidad de detección del VPH en lesiones de alto grado donde fueron altas en esta cohorte. La edad y la positividad es inversamente correlacionadas con la presencia de CACU: de pacientes con carcinoma de células escamosas (n=171), 82.5% fueron positivas por hibridación *in situ* mostrando una edad media de 51.9 años; del



17.5% pacientes negativas, la media de edad fue de 63.5 años. Para pacientes con carcinoma adeno o adenoescamoso (n=41), una diferencia significativa fue nuevamente vista para la media de edad de positivas a VPH (70.7%) fue de 44.4 años y VPH negativas (29.3%) a los 60.1 años.<sup>36</sup>

#### **VI.4 Ciclo menstrual y embarazo.**

Ha sido reportado un incremento en la prevalencia de infección por VPH en mujeres embarazadas comparadas en mujeres no embarazadas.<sup>37</sup> Estas afirmaciones no han sido comprobadas por otros estudios ya que al controlar por edad se neutraliza esta asociación. Un estudio recientemente ha publicado que hubo diferencias significativas en la prevalencia del VPH de alto riesgo pero no de los genotipos de bajo riesgo en embarazadas. Un incremento de infección por VPH durante el embarazo seguido de una disminución posparto es también sujeto de controversia<sup>38</sup>.

Con respecto al ciclo menstrual, una significativa prevalencia de VPH 16 fue identificada en la fase lútea comparada con la fase folicular en un estudio longitudinal de 21 mujeres por RCP. Por otro lado, en estudios transversales de 427 embarazadas y 1063 mujeres no embarazadas analizadas por hibridación *in situ*, se documentó la no asociación con el ciclo menstrual. Esta discrepancias pueden ser explicadas por diferencias en la sensibilidad de las pruebas del VPH, ya que la mala clasificación del estatus de infección por VPH puede distorcionar la asociación verdadera entre los factores de riesgo y el VPH.<sup>37,39</sup>

#### **VI.5 Contraceptivos Orales y Hormonales.**

Experimentos *in vivo* e *in vitro* muestran que los factores hormonales pueden influir en la transcripción y/o translación del genoma del VPH. El tratamiento de células *SiHa* con Beta- estradiol conducen a una sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH 16.

En los queratinocitos cervicales, la expresión del gene VPH 16 puede ser inducido por progesterona y glucocorticoides via elementos de respuesta hormonal en la RLC del genoma viral, la cual puede explicar el incremento de los receptores a la progesterona en LAG positivas al VPH 16 y 18.

Estudios *in vivo* usando por largos períodos contraceptivos orales incrementa el riesgo para condilomas acuminados. La presencia del VPH fué detectado con el incremento en la frecuencia en la toma de anticonceptivos orales. Esta asociación fue independiente del numero de parejas sexuales, edad y raza<sup>38</sup>.

No esta claro si el uso de contraceptivos orales es responsable para adquirir infección genital por VPH o la transformación del epitelio infectado por VPH: un incremento de riesgo para CACU con uso de contraceptivos orales fue unicamente visto en mujeres VPH positivas, mientras que en otro estudio de casos y controles, al ajustar por otros factores de riesgo se neutraliza el efecto.  
40,41,42

#### **VI.6 Tabaquismo.**

La mayoría de los estudios realizados en los últimos años, han postulado que el tabaquismo se encuentra asociado al CACU. Sin embargo, las bases biológicas de esta asociación, especialmente en el contexto con un factor de riesgo para cáncer cervical como el VPH, es poco clara. El moco cervical de fumadoras contiene elevadas concentraciones de nicotina y cotinina las cuales pueden tener un efecto transformador de tejido infectado por VPH. Experimentos *in vitro* con queratinocitos inmortalizados por VPH 16 tratados por un N-nitrosamina-tabaco específico, mostró la capacidad de proliferación en ratas e incremento en la transcripción de los genes E6/E7 del VPH16, de los receptores del factor de crecimiento epidermal, y de los genes *c-myc*, cuando son comparados con la contraparte inmortalizada de líneas celulares<sup>43</sup>.

En otros estudios se aprecia una asociación dependiente de la dosis entre tabaquismo y la presencia de VPH de alto riesgo detectados por PCR en muestras cervicales de 181 mujeres, cuando fueron ajustados por el número de parejas

sexuales y edad de inicio de vida sexual. El tabaquismo actúa sinérgicamente con VPH para la presencia de CACU o incrementando el riesgo para infección: en un estudio de casos y controles, ajustados por VPH puede disminuir el riesgo entre el tabaquismo y lesiones de alto riesgo, en otro estudio sólo fue documentado en pacientes VPH positivas<sup>44</sup>

#### **VI.7 Factores Nutricionales.**

La infección por VPH-NIC y VPH-CACU se encuentra relacionada con deficiencia de antioxidantes y ácido fólico, Los bajos niveles de folatos fue un factor de riesgo independiente para VPH 16 detectado por Southern blot. Sin embargo, la terapéutica a base de ácido retinoico inhibe la expresión de E6 y E7 del VPH 18 en células HeLa y una carencia de receptores de ácido retinoico (RAR) disminuye la expresión en segregantes híbridos tumorigénicos contribuyendo al desarrollo de CACU.<sup>45,46</sup>

#### **VI.8 Predisposición Genética.**

Es poco claro que ciertos tipos de HLA estén asociados con mayor riesgo de VPH-NIC: la presencia de antígenos HLA clase II Dqw3 incrementa el riesgo para CACU y la presencia del antígeno DR6 mostró un efecto protector. Sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros estudios<sup>47,48</sup>.

### **VII. MODELO CONCEPTUAL DE LA CANCEROGENESIS**

#### **VII.1 Teoría de Berenblum.**

Uno de los primeros postulados para formular la teoría del cáncer fue propuesto por Berenblum<sup>48,49</sup>, quien afirmó que determinados agentes externos son capaces de iniciar el proceso de carcinogénesis, pero que en dosis bajas estos agentes no logran progresarla hasta el fin. Posteriormente otros factores, incapaces de iniciar por sí mismos la enfermedad, llevan a cabo la promoción del

proceso hasta el cáncer clínico, la mayor parte de los iniciadores no requieren promotores, pero todos los promotores requieren iniciadores.

Esto es factor externo + dosis suficiente + predisposición interna + tiempo = precáncer = cáncer.

Dentro de este contexto se postula actualmente que el CACU de acuerdo a evidencias epidemiológicas, clínicas y de laboratorio es considerado de etiología multicausal. En este modelo de salud pública se señala que algunos de los agentes involucrados en su etiología (VPH, agentes químicos relacionados con el tabaco, nutricionales e inmunológicos) participan en forma aislada o en conjunto en la iniciación o inducción de la transformación neoplásica de un grupo de células susceptibles. Y que otros agentes actúan en un segundo paso o de promoción, activando la multiplicación de estas células ya alteradas con lo que se obtiene la progresión de la enfermedad (por ejemp. inicio de vida sexual a temprana edad, multiparidad, entre otros), algunos de estos agentes actúan como inductores y/o promotores. Asimismo, en esta etapa de promoción otro grupo de factores inherentes a las características sociodemográficas y biológicas (genética) se encuentran en el grupo de predisponentes .

## **VII. 2 Predisposición genética para la presencia de CACU.**

De acuerdo a la teoría de los oncogenes de Huebner y Zodare enunciada en 1969, todas las células del hombre tienen en la composición de su DNA genomas oncogénicos de los virus que contienen RNA. También se ha referido que anormalidades cromosómicas clonales tienen importancia patógena en cáncer humano, de tal manera que la neoplasia está llegando a ser considerada como una enfermedad genética<sup>50</sup>. La expresión de los oncogenes Ha-RAS, c-MYC y ERB-2 está siendo investigada en relación a la presencia de CACU<sup>51</sup>. Se ha sugerido la hipótesis de que aquellas mujeres con predisposición oncogénica y expuestas a un estímulo carcinogénico son más propensas a desarrollar CACU.

## **VII. 3 Agentes Inmunológicos y la presencia de CACU.**

La inmunosupresión, debido a inmunodeficiencias primarias o inducidas por tratamientos médicos, implica un elevado riesgo de infecciones virales, incluyendo VPH y VHS-2, y riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Existe evidencia epidemiológica que ha demostrado que una deficiencia en el sistema inmune del organismo se asocia con incremento en la frecuencia de neoplasias malignas<sup>51</sup>.

A este respecto, las células de Langerhans son células dendríticas intraepiteliales que reconocen y procesan antígenos exógenos<sup>52</sup>, actúan en la función de vigilancia contra las infecciones virales y forman parte de los infiltrados inmunocompetentes del cuello uterino<sup>53</sup>.

La distribución de células de Langerhans y linfocitos T y B en epitelio cervical afectado por neoplasia intraepitelial cervical, ha sido estudiada por técnicas inmunohistológicas a través de anticuerpos monoclonales. Se ha documentado una alteración en la morfología de estas células asociada con un incremento en el número de células estromales y células linfoides intraepiteliales<sup>54</sup>.

En mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha reportado alta prevalencia de NIC. Recientemente se reportó en 111 mujeres alemanas infectadas con el VIH una prevalencia de NIC de 41%, de las que en 81% de los casos presentaban VPH<sup>55</sup>. Asimismo, en New York en un estudio transversal, de 33 mujeres infectadas por el VIH, el 70% (23) presentaba infección por el VPH<sup>56</sup>.

#### **VII. 4 Factores Reproductivos y la presencia de CACU.**

Se ha postulado que intervienen en la fase de promoción y/o inducción, los cambios proliferativos del cérvix que se acompañan de inicio de vida sexual activa a temprana edad, de embarazos tempranos, promovidos por multiparidad vaginal, mayor número de abortos y de compañeros sexuales. Estos factores se asocian a comportamiento sexual y pueden estar en interacción con agentes infecciosos que pueden originar transformación celular, o inducir por si mismos el origen de la lesión maligna.

### VIII. CANCER CERVICOUTERINO Y SU RELACION CON INFECCION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

En datos revelados de estudios epidemiológicos, de biología molecular y biológicos de la infección por VPH, se aprecia una estrecha relación de la infección viral con una variedad de tumores de células epiteliales en humanos, las cuales se presentan en un período de 15 años (+/-3) desde el momento del contagio, hasta la presentación de la lesión neoplásica <sup>6</sup>.

La infección por VPH en el aparato genital ha reportado un incremento atribuido principalmente a los cambios de hábitos durante las dos décadas pasadas -inicio de actividad sexual temprana, múltiples parejas sexuales y deficiente higiene sexual- <sup>11</sup>

El cáncer cervicouterino (CACU) continua siendo uno de los principales problemas de salud pública en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>, donde se presentan cerca del 80 % de los 500, 000 casos nuevos que se estiman cada año a nivel mundial; y México no es la excepción, ya que se estima que fallecen 12 mujeres por CACU cada 24 horas, lo que representa más de 4000 muertes anuales<sup>57</sup>.

Existen evidencias experimentales y de estudios epidemiológicos que atribuyen directamente a la infección por el VPH como la causa principal de más del 85% de los casos NIC y CACU invasor<sup>58,59</sup>.

Durante el año de 1965 hasta 1984, el virus del herpes simple tipo-2 (VHS-2) se consideró como una infección que pudiera asociarse causalmente a CACU, sobre la base de numerosos estudios seroepidemiológicos que mostraban una prevalencia de anticuerpos en casos de neoplasia cervical más alta que en los controles<sup>60,61</sup>. A principios de la década de los ochenta el interés en el potencial oncogénico de este virus decayó cuando en algunos estudios se obtuvieron resultados contradictorios, y las técnicas de hibridación permitieron la identificación de varios tipos del virus de papiloma humano en muestras de

tumores. Estas observaciones clínicas fueron rápidamente respaldadas por estudios experimentales que demostraron el poder oncogénico de los tipos 16 y 18 más frecuentemente asociados con el CACU<sup>62</sup>. La evidencia epidemiológica de una asociación se demoró, porque inicialmente los diseños de investigación epidemiológica usaron métodos poco precisos para la detección del DNA del VPH<sup>63</sup>, y otros estudios que usaron métodos con mayor validez en la técnica de hibridación tenían varias limitaciones de diseño<sup>64</sup>. Recientemente han sido publicados estudios de investigación epidemiológica con mayor rigor metodológico, que han contribuido notablemente a esclarecer la naturaleza y la fuerza de asociación entre CACU y VPH<sup>65</sup>.

En México, se han realizado pocos estudios epidemiológicos donde se asocia la NIC y la infección por el VPH, la mayoría de ellos no son estudios con base poblacional y no cuantifican el efecto de riesgo<sup>66,67,68</sup>. En un estudio multicéntrico publicado de cáncer cervical llevado a cabo en cuatro países latinoamericanos y en donde participó una muestra de mujeres de la Ciudad de México, no documentó información estratificada de mujeres mexicanas, por lo que hasta el momento no existe ningún estudio publicado sobre esta población<sup>63</sup>.

En este estudio se presentan los resultados de un estudio de casos y controles, que evalúa principalmente la asociación entre cáncer cervical y subtipos de VPH 16 y 18 en una muestra probabilística de mujeres de la Ciudad de México.



## IX. JUSTIFICACION

El cáncer cervical ocupa el 5° lugar a nivel mundial en frecuencia de las neoplasias malignas con 7.3 % (465, 600) de los casos de reciente diagnóstico; mientras que en países en desarrollo se presenta en 1° lugar en orden de frecuencia con 11.7 % de los casos registrados (369, 500). En América Latina considerada de alto riesgo para cáncer cervical, se estiman 52, 000 casos anualmente, asimismo se estiman 30,000 muertes aproximadamente cada año por esta enfermedad<sup>69</sup>.

A este respecto, la mortalidad por tumores malignos en México ha mantenido una tendencia sostenida al incremento desde hace 40 años, durante este período se ha observado un exceso de muertes en las mujeres que es reflejo de las elevadas tasas de mortalidad por CACU. Con respecto a otros tumores malignos, el CACU ocupa el primer lugar en frecuencia de diagnóstico (18%) y como causa de muerte en las mujeres a partir de los 40 años de edad. Durante el año de 1992, en el Sistema Nacional de Salud se notificaron 8,960 egresos hospitalarios por CACU que representaron 50, 856 días de estancia hospitalaria<sup>70,71,72</sup>.

En la República Mexicana durante el período comprendido de 1980 a 1990, el número de muertes por CACU notificadas oficialmente fue de 37,982. Asimismo, existe gran variabilidad regional en el riesgo de mortalidad por CACU. En 24 estados de la República Mexicana existe un incremento en riesgo de muerte por CACU en los últimos 10 años, y sólo 7 entidades federativas presentan una tendencia estable o al decremento. Este resultado se relaciona posiblemente con la efectividad y eficiencia del programa de detección oportuna de cáncer cervical (DOC) en el interior del país<sup>50</sup>. El pobre efecto del programa de DOC en México que muestra estos antecedentes, pone de manifiesto la necesidad de investigar alternativas de prevención primaria de la enfermedad; como es la utilización de tamizaje para detectar el VPH en población de alto riesgo y que, con la evidencia de la asociación causal del VPH y CACU y de los subtipos prevalentes, se

desarrollen estrategias de intervención secundaria como el desarrollo de vacunas contra los subtipos más prevalentes del VPH, que posibilite la disminución de la tasa de mortalidad por CACU.

## **X. OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia de la infección por el Virus del papiloma Humano genotipos 16 y 18 y su asociación al cáncer cervical, en una muestra probabilística de mujeres de la ciudad de México.

### **X.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la prevalencia del VPH genotipos 16 y 18 en una muestra de mujeres de la ciudad de México.
- Conocer la posible asociación de CACU y la presencia del VPH 16 y 18.

## **XI. HIPOTESIS**

Conociendo que la infección por genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano 16 y 18 participan en la presencia de CACU, nosotros esperamos que la presencia del VPH en este estudio se encuentre asociada al CACU en mujeres mexicanas independientemente de factores de conducta sexual y reproductivos.

## **XII.- METODOLOGIA**

### **XII.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio de casos y controles

### **XII.2 Resumen de la Metodología**

Durante el período de agosto de 1990 a diciembre de 1992 se realizó un estudio de casos y controles en el área metropolitana de la Cd. de México<sup>72</sup> Se obtuvieron en forma primaria 630 casos de CACU confirmados histológicamente en 8 hospitales: Hospital General, Hospital de la Mujer, Gineco 3 y 4 del IMSS, 20 de Noviembre, Hospital Militar; y dos privados, el de México y el Metropolitano. Así como 1005 controles seleccionados en forma aleatoria de un marco muestral de las 16 delegaciones políticas y 7 municipios conurbados. En este trabajo se presentan los resultados de la tipificación de subtipos de VPH en una submuestra de 148 casos de neoplasia cervical (60 casos de CACU in situ, y 88 casos de CACU invasor) y 204 controles poblacionales. Esta cantidad (352) es debida a que la técnica es cara y sólo se contaba con este número de kits. La determinación de los subtipos del VPH 16 y 18 fue debido a que son los reportados como los mas frecuentes y con mayor oncogenesidad a nivel mundial, La detección se realizó en el laboratorio de Bioquímica de la Escuela Médico Militar de la Ciudad de México, se utilizó la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) con la técnica descrita por Sambrook<sup>73</sup>, usando primers específicos de E6|E7.

## METODOLOGIA

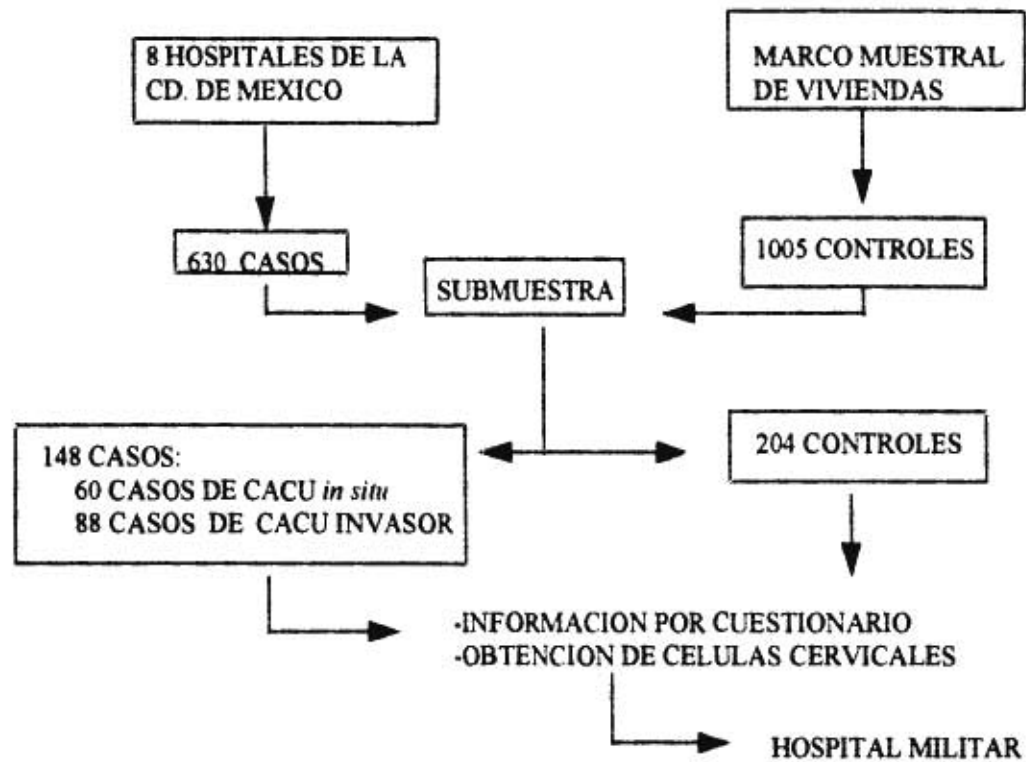


figura 4

### XII. 3 Selección de la Población de Estudio

#### Selección de casos.

El estudio original obtuvo información de 745 mujeres con sospecha clínica y citológica de neoplasia cervical, se eliminaron a 116 mujeres con resultado cuyo diagnóstico histo-patológico fue negativo. Posteriormente y para fines de este estudio se seleccionaron aleatoriamente a 148 del total de casos de neoplasia cervical para realizar la detección del VPH 16 y 18.

La selección de los hospitales participantes en el estudio fue realizada gracias a información obtenida del Registro Nacional de Cáncer de la Dirección General de Epidemiología. Dicho centro cuenta con la notificación de casos de neoplasias malignas de más de 52 unidades hospitalarias de la Ciudad de México.

Se seleccionaron 2 unidades de atención abierta con mayor número de notificaciones de CACU en el área metropolitana de la Cd. de México que corresponden al servicio de Oncología del Hospital General y El Hospital de la Mujer de la SSA.

Respecto a hospitales de seguridad social los que notifican mayor número de casos de CACU son El Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 y 4 del IMSS, así como el Hospital 20 de noviembre del ISSSTE y El Hospital Central Militar.

Los hospitales privados que participaron en el estudio fueron el Hospital de México y El Hospital Metropolitano.

#### **Selección de controles.**

Se postula que los mejores controles son aquellos que se obtienen de la misma cohorte que los casos. En este estudio se seleccionaron controles poblacionales porque estos representan en forma adecuada la prevalencia de la exposición bajo estudio (infección por VPH) en relación a otro tipo de testigos.

En el proyecto maestro al seleccionar como controles a sujetos provenientes del marco muestral de viviendas, divididos por estratos sociales, se garantizó que los casos y controles provinieran de la misma base poblacional, de manera que la información relativa a la exposición es comparable. Las mujeres que participaron en este estudio representan a la población residente en el área metropolitana de la Ciudad de México en riesgo de sufrir CACU.

El estudio original entrevistó 1005 mujeres residentes en el área metropolitana de la Cd. de México, las cuales fueron seleccionadas aleatoriamente a partir de una

muestra utilizando el marco muestral de viviendas de la Dirección General de Epidemiología. De este total se seleccionaron a 204 controles para realizar el estudio RCP.

Tanto en los casos como en los controles, se realizó un exámen ginecológico. Posterior a la introducción de un espejo vaginal y con ayuda de una lampara de luz y con la utilización de un citobrush se obtuvo una muestra de células cervicales epiteliales tomadas de la zona de transición y del ectocervix. Posteriormente y para desprender las células del citobrush, este se agitó en un vial con solución buffer (pH 7.5), manteniéndose en refrigeración y almacenadas posteriormente a -20 grados para determinación de los subtipos de virus de papiloma humano. También y para determinar la presencia de lesión cervical, se tomó una citología exfoliativa cervical (PAP) en ambas poblaciones. En los casos se obtuvo muestra de tejido cervical para corroborar la presencia de CACU por medio de estudio histopatológico.

#### **XII. 4 DEFINICION DEL EVENTO DE ESTUDIO**

En este estudio la definición de caso fueron aquellas mujeres entrevistadas en los servicios de oncología de los hospitales participantes, que presentaron sospecha clínica-citológica de neoplasia cervical, y cuyo resultado de citología exfoliativa ginecológica fue positivo a partir de Neoplasia Intraepitelial Cervical III (NIC III) y comprobación por histopatología.

#### **XII.5 Criterios de Inclusión para los Casos.**

1.-Casos nuevos de diagnóstico reciente de neoplasia cervical (casos incidentes), de 8 unidades hospitalarias de la ciudad de México, con diagnóstico citológico a partir de neoplasia intraepitelial cervical III, corroborado posteriormente por reporte de patología.

2.-Que no hayan recibido tratamiento por CACU.



3.-Con residencia geográfica de por lo menos 1 año en el área metropolitana de la Ciudad de México.

4.-Sin antecedente de enfermedad crónico-degenerativa, o alguna otra enfermedad sistémica (corroborado en el expediente clínico).

5.-Que acepte en forma escrita formar parte de la investigación (la información de historia de vida sexual es confidencial).

#### **XII. 6 Criterios de Inclusión para los Controles.**

1.-2,3,4 y 5 criterios iguales que los casos.

#### **XII. 7 Instrumentos de Recolección de la Información.**

Los casos y controles fueron entrevistados en forma directa utilizando dos cuestionarios estructurados. Con información sobre las características sociodemográficas, antecedentes personales patológicos, hábito tabáquico, antecedentes ginecológicos, obstétricos, historia de vida sexual, uso de métodos anticonceptivos, antecedente de lavados vaginales y preguntas sobre el programa de detección oportuna de cáncer.

1) Cuestionario de factores de riesgo.

El cuestionario médico fue aplicado por encuestadoras estandarizadas, el que se encuentra compuesto por las siguientes secciones:

a) Una hoja de consentimiento para participar en el proyecto de investigación (consideración ética necesaria para llevar a cabo el estudio).

b) Características sociodemográficas.

c) Consumo de cigarrillos.

d) Antecedentes ginecológicos.

- e) Historia de vida sexual.
  - f) Antecedentes obstétricos.
  - g) Uso de métodos anticonceptivos.
  - h) Uso de lavados vaginales.
- 2) Reporte citológico, clínico e histológico de los casos.

#### **XII. 8 Reporte Citológico de los Casos.**

Posterior a la entrevista se realiza un seguimiento del caso y se corrobora el diagnóstico clínico, citológico y de patología. Este último emitido en la unidad médica de procedencia..

#### **XII. 9 Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa.**

Fue realizada en el laboratorio de biología molecular de la Escuela Médico Militar, mediante la siguiente técnica. Las células fueron recolectadas en solución buffer (10mM tris-HCL pH 7.5 a 8.0, 20mM EDTA pH8.0, 0.5% SDS), posteriormente se procedió a la extracción del DNA usando fenol como lo describió Sanbrook <sup>73</sup>. En un siguiente paso, las muestras de DNA fueron tipificadas para VPH 16 y VPH 18 por la técnica de RCP, usando oligonucleótidos para E6/E7 de ORFs. Los ensayos fueron realizados por separado para cada región y en cada espécimen. El control negativo (500ng de DNA de células sanguíneas y agua destilada) y un control positivo (1ng y 100 fg de DNA viral) fueron incluidos en cada experimento, el cual se describe brevemente; 500 ng de muestra de DNA fueron agregados hasta alcanzar un volumen final de 50 microl conteniendo 30 mM Tris-HCl (pH 8.8), 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 50 mM de KCL, 1mM de DTT, 200 microM de dATP, dTTP, dGTP y dCTP, 1 microM de cada oligonucleótido, 100 ng/microl de suero de albúmina bovina y 1 U de Taq DNA polimerasa (GIBCO-BRL). Posteriormente se cubrió la mezcla con una capa de aceite de parafina y se desnaturalizó por 5 minutos a 94 C, la reacción se llevó a cabo por encima de los 40 ciclos en un

ciclador térmico para DNA (Perkin-Elmer Cetus). El primer ciclo se llevó a cabo a 94° C por 1 minuto, el 2o. ciclo a 55° C por 2 minutos, y el 3er. ciclo por 72° C durante 3 minutos, con incrementos de 6 seg. en cada ciclo. Posteriormente la reacción se mantuvo a 72° C por otros 10 minutos. Después de la PCR se completaron alícuotas de 10 microl para efectuar electroforesis por una hora a 100 V en geles de 1.5% de agarosa con 0.3 microg/ml de bromuro de etidio, los fragmentos específicos de DNA viral fueron detectados por medio de un transluminador de luz UV, de acuerdo con las posiciones de los controles positivos y marcadores moleculares en el gel.

El resultado fue referido como negativo=0, leve = +, moderado = ++, fuerte = +++ y dudoso de acuerdo a la imagen observada en el gel por el peso molecular de los fragmentos de DNA.

El corte que se llevó a cabo para dicotomizar la variable fue:

Positivo al VPH 16 ó 18 = 1, si el estudio resultó con una intensidad en el gel entre leve a fuerte; y Negativo = 0 si el resultado fue negativo o dudoso. En dado caso de que haya sido positivo tanto al VPH 16 como al VPH 18 se manejó como una variable separada.

**XII. 10 Poder Estadístico**

La muestra original del estudio fue conformada por 630 casos de CACU confirmados histológicamente y 1005 controles poblacionales. Para determinar el poder estadístico de una submuestra de 148 casos y 204 controles, a los que se les determinó subtipos del VPH 16 y18, se detectaron estimaciones con diferentes prevalencias de exposición, como se describe a continuación<sup>51</sup>:

**Infección por los VPH 16 y18**

Prevalencia de exposición en los controles<sup>14</sup>: 14 %

Relación caso-control = 1: 1.5

Error alfa= 0.05

Razón de Momios encontrado= 7.9

Poder estadístico: 99 %

**Antecedente de 2 o más parejas sexuales**

Prevalencia de exposición en los controles<sup>52</sup>: 3.38 %

Relación caso-control = 1: 1.5

Error alfa= 0.05

Razón de Momios encontrado= 6.65

Poder estadístico: 99 %

**Inicio de vida sexual antes de los 17 años**

Prevalencia de exposición en los controles<sup>52</sup>: 13 %

Relación caso-control = 1: 1.5

Error alfa= 0.05

Razón de Momios encontrado= 1.6

Poder estadístico: 50 %

**Multiparidad vaginal (mayor a 5 partos)**

Prevalencia de exposición en los controles<sup>52</sup>: 43 %

Relación caso-control = 1: 1.5

Error alfa= 0.05

Razón de Momios encontrado= 2.0

Poder estadístico: 95 %

### **XIII Análisis Estadístico**

Después de la captura de los datos y posterior a la fase de limpieza de la base, se llevó a cabo el análisis de la información. En un primer paso se llevó a cabo el análisis univariado para variables continuas obteniendo medidas de tendencia central y de dispersión. La distribución de cada una de estas variables se graficaron para observar la hipótesis de normalidad. Además, se llevó a cabo la comparación de medias a través de *t-test* entre los casos y controles, así como de los controles comparándolos con los casos de cáncer *in situ* y cáncer invasor. Las variables categóricas tanto sociodemográficas como de conducta sexual y factores reproductivos se analizaron para detectar diferencias significativas entre las proporciones. Se realizaron tablas de contingencias para cada grupo de variables comparandolas con casos y controles.

En una segunda fase, se llevó a cabo la medición de la asociación a través de tablas de 2xk. Haciendo notar que de acuerdo a la conducta que desarrollaron las variables continuas, éstas fueron categorizadas y para su análisis se utilizaron los mismos criterios. Como medida de frecuencia de la exposición de interés, se tomó la prevalencia de infección por el VPH tanto 16 y 18, e infecciones por ambos genotipos. Así como también la tasa específica de las variables predictoras de la enfermedad. Para obtener la magnitud de la asociación entre los diferentes factores de exposición y de infección por VPH las prevalencias se compararon con el evento, es decir con los casos de cáncer *in situ* e invasor y los controles.

Posteriormente, se observaron a través del análisis estratificado las variables potencialmente confusoras reconocidas como predictoras de la enfermedad, para evaluar las modificaciones del efecto y observar si existía confusión o interacción. Finalmente las variables que fueron consideradas conceptualmente o estadísticamente importantes se agruparon en un modelo multivariado a través de una regresión logística para obtener la probabilidad de tener CACU y la presencia o no de la infección por el VPH, independientemente de estar implicadas otras

variables. Los paquetes utilizados para la captura y el análisis de la información, fueron el DBASEIV, SPSS/PC\* y EGRET.

#### **Índice de nivel socioeconómico.**

Se construyó un índice de medición de nivel socioeconómico en base al realizado por Bronfman y cols.<sup>74</sup> a partir de la información de seis variables socioeconómicas. En primer lugar se construyó un índice de nivel de hacinamiento a partir de las variables "número de personas que viven en la vivienda" y "número de cuartos en la vivienda sin contar el baño y la cocina". Este índice, junto con las variables "material del piso de la vivienda", "disponibilidad de agua potable" y "forma de eliminación de excretas" da lugar al índice de condiciones de la vivienda. El índice de nivel socioeconómico finalmente es construido a través del "índice de condiciones de la vivienda" y la "escolaridad del jefe de familia". Como lo mencionan sus autores, es ordinal y tricotómico, y es útil para poblaciones que son homogéneas, como lo es la población de estudio.

N.S.E. = hacinamiento + tipo de suelo + agua potable + drenaje + escolaridad del jefe de familia.

Los puntos de corte se determinaron de la siguiente manera:

Si se obtienen más de 9 puntos = NSE alto.

Si se obtienen entre 7 y 8 puntos = NSE medio.

Si se obtienen menos de 7 puntos = NSE bajo.

#### **XIV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

##### **Error de clasificación diagnóstica.**

El diagnóstico citológico de cáncer cervico-uterino (CACU) fue establecido por personal experto en cito-patología, como se considera al jefe del laboratorio de citodiagnóstico del Hospital General de México. Así mismo los controles se consideran apropiadamente clasificados con pocas probabilidades de error de clasificación. La especificidad es considerada del 95%, si consideramos que el valor predictivo positivo de la detección citológica, es función de la sensibilidad, especificidad y prevalencia de la enfermedad en cierta población, una citología exfoliativa sería indicativa de enfermedad en una población de alto riesgo.

La calidad de diagnóstico de citología exfoliativa ginecológica depende de la presencia de células endocervicales, metaplasia epidermoide y moco; por lo que si el PAP no es adecuado existe una probabilidad de error diagnóstico. Asimismo cada prueba de PAP es independiente de las otras.

Puede existir error diferencial de clasificación en los controles si el diagnóstico es falso negativo, por mala técnica en la toma del espécimen, en caso de que exista este se presenta en forma aleatoria, produciendo una subestimación del riesgo relativo real.

En contraposición en los Casos el diagnóstico fue hecho por biopsia lo que hace poco probable el error de clasificación diagnóstica en esta población.

Esta situación provoca que el valor de la asociación se dirija al valor nulo.

##### **VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO DE RCP.**

Dentro de las propiedades de la prueba de RCP se encuentra 1) su alta sensibilidad que favorecen una evaluación comprehensiva de los datos, incluyendo las infecciones de bajo grado. Lo que hace que se requieran pequeñas



muestras poblacionales, de tal forma que es factible realizar estudios epidemiológicos retro y prospectivos. 2) Es relativamente simple de realizar y en un corto período de tiempo; finalmente 3) existe la posibilidad de semi-automatizar el procedimiento.

Paradójicamente su principal desventaja es su 1) extrema sensibilidad que hace que sea vulnerable a resultados falsos positivos, que resultan de contaminación por plasmidios, productos de RCP, o contaminación muestra-muestra en el laboratorio ó área clínica. Se menciona también 2) que el proceso enzimático es sensible a inhibidores que pueden retardar la amplificación del DNA<sup>75</sup>.

### **POSIBLES SEGOS**

Los sesgos de selección podrían ocasionar asociaciones falsas si las exposiciones en estudio estuvieran asociadas con la probabilidad de ser seleccionados como caso o control.

Las pruebas de hibridación molecular fue realizada sin conocer el estado de caso o control de las muestras estudiadas.

En este proyecto al seleccionar como controles a mujeres en forma aleatoria del marco muestral maestro de viviendas, divididos por estratos sociales, se garantizó que los casos y controles provinieran de un mismo estrato social, de manera que la información relativa a la exposición fuese comparable.

Es posible que ocurra sesgo de información si los casos y controles recuerdan preferentemente alguna exposición, o también si el entrevistador induce ciertas respuestas. En este estudio, los entrevistados y los entrevistadores no supieron la hipótesis bajo estudio.

## **XV RESULTADOS**

### **Análisis univariado.**

#### **Edad y características reproductivas de la muestra de estudio.**

El total de mujeres estudiadas fue de 352, correspondiendo a 148 casos y a 204 controles, quedando una relación de 1:1.5 respectivamente. La edad en los casos fué en promedio de 44 y en los controles de 48 años. Como se observa en la tabla 1, al comparar las medias de edad y características reproductivas en la muestra total, existió diferencia significativa en edad, no así en número de embarazos, número de partos vaginales y número de abortos. La edad de inicio de vida sexual y edad del primer parto, fue significativamente más temprana en los controles en relación a los casos.

Asimismo el número de cesareas fué significativamente mayor en los controles en relación a los casos. El antecedente del número de parejas sexuales fue significativamente mayor en los casos en relación a los controles.

Al clasificar por alteraciones morfológicas en cáncer *in situ* y cáncer invasor (tabla 2), se observa que en relación a la edad no existió diferencia significativa en controles y cáncer *in situ*, sin embargo la edad en los casos (Media=49.9) fue significativamente mayor que la de los controles (media=44.3). La situación es diferente en edad de inicio de vida sexual, donde existen diferencia entre controles y cáncer *in situ*, así como una diferencia significativa de edad de inicio de vida sexual más temprana en casos de cáncer invasor (media=17.9) en relación a los controles (media=19.7). El antecedente del número de parejas sexuales es significativamente mayor en casos de cáncer *in situ* (media=1.2), comparadas con cáncer *in situ* (media=1.5) y cáncer cervical invasor (media=1.5). Existió una diferencia significativa en número de partos vaginales en los controles (media=4.0), en comparación con cáncer *in situ* (5.1) y casos de cáncer invasor (5.8).

### **Prevalencia de VPH 16-18 en casos y controles.**

Como se puede observar en la tabla 3, la prevalencia de VPH 16 en los casos fué de 46.6%, con predominio del tipo histológico de células epiteliales (55%), en los controles la prevalencia de VPH 16 fué de 13.2%. En relación a la prevalencia de VPH 18, esta sólo fué observada en los casos en una proporción de 6.7%. No se observaron mujeres con VPH 18 en la muestra de estudio. Llama la atención la mayor prevalencia de infección en cuanto mayor es la diferenciación celular. Así como la presencia del VPH 18 en este tipo de lesiones.

### **Análisis estratificado.**

Como se observa en la tabla 4 , el riesgo de infección por VPH disminuye al transcurrir la edad al presentar una RM de 15.2 en edades menores a 29 años a 6.7 en mayores de 60 años. Aunque esta asociación es debida a que en el momento de la selección de la submuestra para el análisis

La asociación de VPH 16-18 y riesgo de cáncer cervical en los estratos de nivel socioeconómico (tabla 5), acceso a los servicios de salud (tabla 6), edad de inicio de vida sexual (tabla 7), número de parejas sexuales (tabla 8) y número de partos vaginales (tabla 9), es independiente a la presencia de estos factores.

### **Análisis Multivariado**

#### **Infección por el VPH 16 y riesgo de neoplasia cervical.**

Como se observa en la tabla 10, en un modelo multivariado de regresión logística se estimó un riesgo de cáncer *in situ* cuando la exposición es VPH 16, con una RM estimada en 5.17 e intervalos de confianza al 95% (IC al 95% de 2.6-10.0). Asimismo, la asociación entre VPH 16 y cáncer cervical invasor fué de 3.84 (IC al 95% de 1.05-8.2). En la muestra total, la RM fué de 5.43 (IC al 95% de 3.07-9.6).

La presencia de VPH 18 sólo fué observada en 10 casos de cáncer cervical invasor, la RM ajustada por edad, fué de 7.53 (IC al 95% de 4.43-12.81). El

resultado es similar cuando es utilizado un modelo multivariado de regresión logística, ajustado por las principales variables que predicen neoplasia cervical en estudios previos, estimó una RM de 7.39 (IC al 95% de 4.21-12.99).

#### **Intensidad de reacción de VPH 16 y cáncer cervical.**

La intensidad de la reacción de RCP en mujeres con VPH 16 fue evaluada y los resultados se muestran en la tabla 11. Aquellas mujeres con una reacción fuertemente positiva incrementaron el riesgo de cáncer cervical *in situ* RM de 77.8 (IC al 95% de 13.4-450.0), cáncer cervical invasor RM de 36.03 (IC al 95% de 7.04-184.4), el resultado es consistente en la muestra total con una RM de 38.0 (IC al 95% de 8.66-167.1).

#### **VPH 16-18 y riesgo de cáncer cervical.**

##### **Factores reproductivos, métodos anticonceptivos y tabaquismo.**

Como se observa en la tabla 12, al utilizar modelos de regresión logística múltiple ajustados por la presencia de VPH 16-18, no existió alguna asociación significativa entre edad de inicio de vida sexual activa (edad de inicio de vida sexual menor a 15 años, la RM fué de 1.68 (IC al 95% de 0.80-3.54), número de partos vaginales más de 4 partos, una RM de 1.22 (IC al 95% de 0.49-3.11); así como el antecedente de dos ó más parejas sexuales, más de 4 parejas una RM de 2.28 (IC al 95% de 0.84-6.18), uso de DIU RM de 0.75 (IC al 95% de 0.42- 1.35).

El consumo de hormonales anticonceptivos estuvo cercano a tener significancia estadística RM de 0.84 (IC al 95% de 0.67-1.03), la edad al primer parto sin embargo tuvo una tendencia significativa, aunque en los estratos no hubo consistencia en la significancia.

## **XVI. DISCUSION**

Durante los últimos 15 años, un intenso número de investigaciones han incrementado considerablemente nuestro conocimiento del papel del VPH y sus diversas prevalencias geográficas y regionales. El principal hallazgo de este estudio, lo constituyó la asociación observada entre infección por genotipos del VPH altamente oncogénicos (VPH 16 y 18) y el incremento en el riesgo de presentar cáncer cervical en una muestra representativa de mujeres mexicanas, así como, la alta prevalencia del VPH 16 en la población general (13.2%). Además, los principales factores de riesgo que predicen el CACU en esta muestra, fueron la edad temprana de vida sexual y primer parto, el nivel socioeconómico bajo y el hábito tabáquico. El uso rutinario de condón se constituyó con un efecto de riesgo protector. El hecho de que se documenten factores conocidos de riesgo, nos da una idea de que el diseño de estudio fue bien utilizado y la información obtenida por lo tanto es válida.

### **PREVALENCIA DEL VPH 16-18**

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) por virus más común y puede ser la ETS más prevalente a nivel mundial<sup>80</sup>. La medición de la prevalencia de infección por el VPH en la población, nos provee información acerca del porcentaje de individuos que tienen una infección nueva, persistente o recurrente en un punto particular de tiempo<sup>25</sup>. La prevalencia entonces representa una importante medida del peso de la enfermedad dentro de una población y puede variar dependiendo del método de diagnóstico, los determinantes demográficos y de conducta, del grupo bajo estudio; por ejemplo, la prevalencia del VPH esta correlacionada a un bajo nivel económico, o asociada al número de parejas sexuales.

En investigaciones longitudinales, la prevalencia acumulada se incrementa tanto como aumenta la repetición de pruebas diagnósticas<sup>14,16,21</sup>. Este incremento es

atribuido a varios factores, incluyendo fenómenos biológicos asociados con infecciones transitorias o persistentes del VPH, el error de muestreo, y otras características del diseño.

La prevalencia reportada de infecciones genitales sugiere que las tasas de prevalencia son paralelas a las tasas de incidencia específicas por edad. Esto se esperaría si se toma a la infección por el VPH siempre como una detección transitoria. La prevalencia del DNA del VPH tiene su pico máximo en adultos jóvenes y declina con la edad, incrementa con el número de parejas diferentes, y en particular con el número de nuevas parejas sexuales. Esta prevalencia puede reflejar un efecto de cohorte o puede sugerir un papel de resistencia inmunológica con el incremento de la edad<sup>35</sup>. En nuestro estudio existe una diferencia estadísticamente significativa en edad entre cáncer cervical y cáncer *in situ*, la proporción de VPH 16 es similar en ambos, y la asociación fué significativa cuando se ajustó por otros factores incluyendo la edad.

Actualmente existe un número limitado de genotipos del VPH que han sido asociados a cáncer cervical entre los que se encuentran el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58. Y con certeza existen virus de VPH relacionados con la enfermedad, todavía no clasificados.

Los resultados observados en este estudio son consistentes con lo que reportan otros autores. En el estudio realizado por Muñoz y cols.<sup>80</sup> en Colombia y España, la prevalencia de infección por VPH 16 por RCP fué de 47.5 % en los casos, por 5.7% en los controles. En el genotipo VPH 18 fué de 7.8% en los casos y 0.8% en los controles.

Asimismo, existe concordancia con los resultados del estudio de prevalencia de VPH en casos de cáncer cervical invasor realizado en 22 países por Bosch y cols.<sup>81</sup>, donde en países de Centro y Sudamérica, la prevalencia de VPH 16 encontrada varió de 34.7% a 59.6%, en la muestra total de 22 países estudiados la prevalencia fué de 49.9%, comparable con el 48.8% de los casos de cáncer

cervical invasor positivos al subtipo de VPH en la muestra de mujeres mexicanas estudiada. En relación a la prevalencia de VPH 18, en la población referida de Centro y Sudamérica, la prevalencia estimada fue de 4.1% a 15.1%, en la muestra total de dicho estudio fue de 13.7%, en comparación con el 6.7% obtenido en el estudio realizado en México. El genotipo VPH 18 ha sido asociado en estudios previos, a un bajo nivel de diferenciación histológica y con predominio en adenocarcinomas.

En nuestro estudio, la prevalencia del VPH 16 en controles (13.2%) fue más alta que la reportada en otros países de la región. Este hallazgo es concordante con la alta incidencia de CACU observado en México. Sin embargo, no podemos eliminar otras posibles explicaciones, para comparar estas diferencias como: el tipo de población estudiada, los diferentes métodos para detección del VPH y/o errores de laboratorio.

#### **CARACTERISTICAS SOCIOECONOMICAS**

Desde la década de los 60's estudios epidemiológicos sobre CACU han encontrado que el riesgo aumenta con el matrimonio, de esta manera se reporta la baja incidencia de neoplasia cervical en mujeres judías en relación a otros grupos étnicos, la comparación de incidencias de CACU entre mujeres judías y no judías fue estudiado en diferentes países tanto europeos como de Norteamérica, donde la baja incidencia del CACU en estas mujeres, sugería que probablemente las prácticas de abstinencia sexual durante el período ovulatorio por 14 días de las mujeres judías, y del período de aislamiento menstrual, en comparación con otro grupo de mujeres (que sólo tienen un período de abstinencia de 3 días), y la práctica de circuncisión, estaba relacionada con la baja incidencia de CACU y se señalaba la asociación entre estratificación social baja, con la enfermedad bajo estudio, la cual es aceptada actualmente<sup>76</sup>.

Las mujeres que contraen matrimonio antes de los 20 años, tienen aproximadamente el doble de riesgo de adquirir CA invasor comparado con

aquellas que contraen matrimonio más tarde. En estos estudios el número de parejas sexuales era medido por múltiples matrimonios, separaciones y divorcios. En este sentido, las mujeres con múltiples matrimonios o parejas tuvieron aproximadamente dos a tres veces más riesgo de presentar CACU en comparación con mujeres que tuvieron una pareja o un matrimonio. Otros estudios<sup>77</sup> han reportado que la separación y el divorcio han sido más frecuentes en los casos que en los controles. Estos eventos, sin embargo, contribuyen incidentalmente a los factores primarios de incremento en el riesgo de contraer una infección por VPH, al aumentar el número de parejas sexuales.

En nuestro estudio, hubo una mayor proporción de mujeres casadas en los casos comparado en los controles, en donde las mujeres solteras fueron las que prevalecieron. Es importante señalar que se ha postulado que la conducta sexual es la determinante para la presencia de CACU tanto de la mujer como de la pareja masculina<sup>78</sup> y no necesariamente el estado civil.

En lo que respecta a educación, en un estudio llevado a cabo por Lazcano y cols. en una población de Oaxaca y el Distrito Federal, se ha visto que las mujeres con mayor conocimiento acerca del CACU y de la utilidad del Papanicolaou o estudio citológico tienen mayor probabilidad de utilización del programa de detección oportuna del cáncer. En nuestro estudio las mujeres que tenían una escolaridad baja representaba el riesgo de tener CACU comparada con los controles. Esta situación y el no tener acceso a los servicios de salud, es decir el no ser derechohabiente es un factor para la presencia de la enfermedad, RM 11.29 (IC 95% 3.7-36.0) para las mujeres de población no derechohabiente comparada con las mujeres con seguridad social (IMSS) de 4.7 (IC al 95% de 2.3 a 9.5). Esto se explica a que la mayoría de las mujeres que se realizan el PAP son canalizadas por los servicios de consulta y planificación familiar<sup>79</sup>.

Estos hallazgos nos señalan que el gradiente de clase social puede evidenciar variaciones en los hábitos sexuales y nutricionales entre otros factores de riesgo. En nuestro estudio aquellas mujeres que se encontraban en un status



socioeconómico bajo tuvieron una prevalencia mayor que en las mujeres con status medio y alto. Sin embargo, esta asociación se mantuvo similar en cuanto se ajusto por la presencia de infección por VPH.

### **NUMERO DE PAREJAS SEXUALES**

El riesgo de CACU en las mujeres se piensa que se encuentra relacionado a las pautas de comportamiento sexual de su pareja masculina. A este respecto, la historia de vida sexual en el hombre puede determinar el riesgo de NIC ante la posibilidad de transmisión sexual del VPH<sup>62</sup>. Charlotte señala el incremento de la morbi-mortalidad de CACU en algunos países Latinoamericanos, a pesar de la abstinencia sexual de las mujeres antes del matrimonio y la elevada fidelidad que es altamente valuada en estas sociedades; por lo que se piensa que el factor masculino influye en el incremento del riesgo de enfermedad. A este respecto Kinsey<sup>63</sup> hace 46 años reportó que la cohabitación con mujeres prostitutas es común en hombres con baja escolaridad y clase ocupacional marginada.

En este estudio, el antecedente de dos o más parejas sexuales no se asoció en forma significativa con la enfermedad en mujeres positivas a VPH, este hallazgo es importante porque Muñoz y cols.<sup>64</sup>, estimaron que el efecto de riesgo en el antecedente de dos ó más parejas sexuales posiblemente guarda una relación estrecha en aquellas mujeres negativas a la presencia del VPH, los hallazgos de sus estudios, sugirieron un efecto de riesgo de exposición sustitutiva a la infección positiva por VPH, que en este estudio puede ser debida a infección por subtipos de VPH no identificados, o porque ya se ha producido la exposición principal previamente.

### **UTILIZACION DE ANTICONCEPTIVOS**

La relación entre los anticonceptivos hormonales y neoplasia cervical ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos con resultados conflictivos, probablemente debido a que el uso de hormonales anticonceptivos tiene una

fuerte correlación con los factores reproductivos. A diferencia del estudio realizado en Colombia y España, en la muestra de mujeres de la Ciudad de México, no se encontró ninguna asociación entre mujeres positivas a VPH 16-18 que tenían el antecedente de consumo de hormonales anticonceptivos y el riesgo de CACU, donde la prevalencia de exposición fue similar en los casos y controles.

Existe consenso en que el dispositivo intrauterino no es un factor de riesgo de enfermedad, como lo muestran los resultados de estudios previos<sup>85</sup> y en el presente estudio al encontrarse una RM de 0.75 (IC al 95% de 0.42-1.35).

Bajo la hipótesis de que el CACU es una enfermedad de transmisión sexual cuyo agente responsable es el VPH, se debería de observar un efecto protector del uso de condón<sup>86</sup>. Nosotros encontramos un efecto protector del uso de condón de 0.74 (IC al 95% de 0.24 a 2.28) aunque no significativo coincide con la historia natural de enfermedades de transmisión sexual.

#### **INICIO DE VIDA SEXUAL Y EDAD AL PRIMER PARTO**

La zona de transformación del epitelio cervical, la más proliferativa durante la pubertad y la adolescencia, es especialmente susceptible de alteraciones, las que pueden ser inducidas por agentes transmitidos sexualmente, principalmente por la infección por el virus del papiloma humano, por esta razón el inicio de vida sexual activa a temprana edad, constituye uno de los principales factores de riesgo de cáncer cervical. El inicio de vida sexual (IVS) a temprana edad mostró ser un factor de riesgo independiente para CACU con una RM de 4.3 para las edades menores de 16 años comparadas con el inicio a los 24 años, en un estudio de casos y controles llevado a cabo en Colombia y España donde el estado de infección se diagnosticó por medio del RCP<sup>80</sup>.

Estudios realizados en diferentes poblaciones tienen consenso de que el inicio de vida sexual a temprana edad constituye uno de los principales factores de riesgo de neoplasia cervical. En mujeres de origen anglosajón<sup>87</sup> así como mujeres

Latinas<sup>80</sup> de los Angeles se señala un incremento de riesgo significativo dos y dieciocho veces mayor respectivamente, en mujeres con inicio de vida sexual antes de los 16 años.

La edad al primer parto es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del cáncer cervical (RM 5.0) cuando se compara en mujeres menores de 16 años con mujeres mayores de 24 años en un estudio basado en RCP de casos y controles<sup>81</sup>. Antes de que se asociara causalmente la infección por VPH y CACU, se consideraba el trauma cervical como el principal mecanismo del inicio del proceso de la cancerogénesis. Los desgarros durante los partos, las cicatrices y deformaciones del cuello uterino conducen a la alteración de la inervación e irrigación sanguínea, la cual altera esencialmente los procesos metabólicos en las células y tejidos. Las lesiones cervicales provocan la aparición de ectropión, es decir, la eversión de las paredes del canal cervical. Por este mecanismo, el epitelio cilíndrico se encuentra en un medio inadecuado, lo que provoca el proceso de metaplasia y después la epidermización, produciendo la sustitución de estas células por epitelio pavimentoso, que crea las condiciones para el cambio del epitelio de degeneración maligna, favoreciendo el acceso de agentes infecciosos como el VPH<sup>80</sup>.

La asociación de paridad con cáncer cervical puede ser relacionado al desarrollo de VPH-NIC y no solamente a infección por el VPH, como se ha manifestado en estudios recientes de casos y controles. De tal forma, que la exposición de la zona de transformación a un VPH de alto grado al final del embarazo y a repetidos traumas durante múltiples partos como en la edad joven, cuando la inmunidad contra el VPH se encuentra inmadura, puede ser requerida como inducción al CACU.

## TABAQUISMO

En la década de los 70's se planteó por primera vez la posibilidad de asociación entre hábito tabáquico y riesgo de CACU. Es conocido el papel de los agentes químicos del tabaco en la etiología de las neoplasias -sobre todo pulmonares-, predominantemente en el tipo epidermoide y adenocarcinoma. Se postula que dicha asociación es producida por medio de tres mecanismos: 1)por el efecto directo de sus cancerígenos en las células epiteliales del cérvix; 2)por disminución de la respuesta inmunológica de las pacientes; y 3)mediante el desarrollo de un campo propicio para la acción neoplásica de agentes virales.

La evidencia epidemiológica de asociación positiva de tabaquismo y CACU es consistente en diferentes estudios y se encuentra directamente relacionada con la duración e intensidad<sup>90-92</sup>. En el presente estudio existió una RM de 1.37 (IC 95% de 0.82-2.30) que aunque no fue significativo, es explicable debido a que la tasa de tabaquismo en mujeres en nuestro país es bajo comparado con otros países. Sin embargo, y a pesar de ello la asociación persiste.

Se ha descrito una proporción pequeña de casos de cáncer que no son atribuidos a la infección por el VPH, y las cuales pueden ser asociados a las características del huésped, entre las que se encuentran: predisposición genética (alotipos HLA); una posible interacción entre trauma cervical, inmunosupresión y deficiencias nutricionales y que ha sido documentado por diferentes autores. Otros factores propuestos están relacionados a factores exógenos, como al uso de contraceptivos hormonales como cofactor a la infección por VPH.

## CONCLUSIONES

-Los principales factores de riesgo de cáncer cervical en una muestra probabilística de mujeres del área metropolitana de la Ciudad de México se encuentran asociadas a pautas de comportamiento sexual y son la infección por genotipos de VPH 16 y 18, la edad temprana de inicio de vida sexual activa y edad al primer parto.

-Se ha postulado una posible variación internacional en los subtipos de VPH identificados, en nuestro estudio los subtipos que han sido considerados con alto poder oncogénico (VPH 16-18) incrementan el riesgo de enfermedad.

-La infección por VPH 16-18 fué independiente del nivel socioeconómico, acceso a los servicios de salud, edad, edad de inicio de vida sexual y número de parejas sexuales.

-El uso rutinario de condón se constituyó como un factor protector de riesgo de enfermedad. Este hecho nos indica que es necesario realizar investigaciones entre otras variables que pueden ser predictoras de la enfermedad, y son el principal vector de la exposición; las parejas sexuales masculinas.

-En el momento actual existe un consenso general que postula que el virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente causal en la etiología de cáncer cervical, por lo que es necesario establecer métodos y procedimientos de adopción para implementar medidas de prevención primaria y uso de detección masiva de VPH para la detección temprana de mujeres en riesgo de CACU.

-Es necesario hacer énfasis en las áreas de interés común a nivel mundial en la investigación de la infección del VPH que incluyen además de la identificación de factores de riesgo, el estudio de la progresión neoplásica de lesiones inducidas por VPH, el diagnóstico clínico y morfológico así como el estudio de validación de diferentes métodos de hibridación molecular para la identificación de subtipos de

VPH, y la utilidad de introducir la identificación de DNA del VPH en programas de detección masiva.

-En México es necesario desarrollar investigación en la identificación de virus de papiloma humano y expresión oncogénica en mujeres de alto riesgo como predictores del desarrollo de neoplasia cervical, así como la investigación de VPH en las parejas sexuales masculinas.

-Actualmente existe evidencia de que en un futuro cercano, será posible contar con una vacuna contra la infección por VPH, que posibilitará la prevención primaria de la enfermedad y posibilite la disminución de la morbi-mortalidad de esta enfermedad en países en desarrollo, acción que no ha sido posible por la escasa eficiencia y efectividad de los programas de detección de cáncer cervical.

**XVII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Structure and composition of viruses en Mechanisms of viral oncogenesis en Medical virology. White D.O. y Fenner JF: Academic Press USA 1995.
2. Mechanisms of Viral Oncogenesis en Medical virology white D:O: y Fenner JF: Academic Press USA 1995.
3. Brinton LA, Hamman RF, Huggiins GR: Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. J NATL CANCER INST 1987;79:23-29.
4. Slatery ML, Overall JC, Abbott TM, French TK, Robison LM, Gardner J: Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer; Support for a secually transmitted disease hypothesis. Am J Epidemiol 1989, 130: 248-258.
5. Zur Hausentt, Human Papilloma viruses and thair possible role in squamous call carnihoma. Cum top Microbiol. Inmural 1976;78:1-30.
6. Kjaer SK, de Villiers EM, Dahl C, Engholm G, Bock JE, Vestergaard BF, Lynge E, jensen OM: Case-control study of risk factors cervical neoplasia in Denmark. 1:Role of the ^male factor`in women with one lifetime sexual partner. Int J Cancer 1991;48:39-44.
7. Human papillomaviruses Farc monograpits on the evaluation of carcinogenic risks to humans Lyon France, 1995;64:52-58.
8. Schiffman MH. HPV testing can be used to improve cervical cancer screening. Presented at Novel Amplification Technologies for DNA-RNA, Based Diagnostics, San Francisco, CA, April 1994), (Schiffman MH, Latest HPV finfings: some clinical implications, Contemporary OB-GYN 38:27-40. 1993.

- 9 Human papillomaviruses Farc monograpits on the evaluation of carcinogenic risks o humans Lyon France, 1996;64:35-47.
10. Chow TL, Broker RT, Papillomavirus DNA Replication Intervirology 1994;37:150-158.
11. Gissmann L, de Villiers EM, zur Hausen H: Analysis of human genital warts (condyloma acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. Int J Cancer 1987;29:143-146.
12. de Villiers EM, Wagner D, Schneider A, Wesch H, Miklaw H, Wahrendorf J, Papendick U, zur Hausen H: Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. Lancet 1987;ii:703-706.
13. Schneider A: Natural History of genital papillomavirus Infections. Intervirology 1994;37:201-214.
14. Schneider A, Koutsky LA: Natural and epidemiological features of genital HPV infection: in Muñoz N, Bosh FX, Shah KV, Mcheus A (eds): The Epidemiology of Cervical Czncer and Human Papillomavirus. Lyon. IARC, 1992, pp 25-52.
15. Nuovo GJ, Blanco JS, Leipzig S, Snith D: Human Papillomavirus detection in cervical lesions nondiagnostic for cervical intraepithelial neoplasia: Correlation with Papanicolaou smear, colposcopy, and occurrence of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol 1990,; 75:1006-1011.
16. Stoler MH, Whitbeck A, Wolinsk SM, Broker TR, Chow LT, Howett MK, Kreider JW; Infectious cycle of human papillomavirus type II in human foreskin xenografts in nude mice. J Virol 1990;64:3310-3318.



17. Scott GM, Csonka GW; Effect of injections of small doses of human fibroblast interferon into genital warts: A pilot study. *Br J Vener Dis* 1979; 55:442-445.
- 18.-Schonfeld A, Ntke S, Schattner A, et al: Intramuscular human interferon-beta injections in treatment of condyloma acuminata. *Lancet* 1984;y:1038-1042.
- 19.-Eron LJ, Judson F, Tucker S, et al: Interferon therapy for condylomata acuminata. *New Engl J Med* 1986;315:1059-1064.
- 20.-Keay S, Teng N, Eisenberg M, Story B, Sellers PW, Merigan TC: Topical Interferon for treating condyloma acuminata in women. *J Infect Dis* 1988;158:934-939.
- 21.-Schneider A, Kirchhoff T, Meinhardt G, Gissmann L: Repetead evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992;79:683-688.
- 22.-Moscicki AB, Palefsky J, Smith G, Sibohski S, Schoolnik G: Variability of human papillomavirus DNA testing in a longitudinal cohort of young women. *Obstet Gynecol* 1993;82:578-585.
- 23.-Barret TJ, Silbar JD, McGinley JP: Genital warts - A venereal disease. *JAMA* 1954;154:333-334.
- 24.-Oriet JD, Natural history of genital warts *BR J Vener Dis* 1971;47:1-13.
- 25.-Barrasso R, de Brux J, Croissant O, Orth G: High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J med* 1987;317:916-923.

- 26.-Schneider A, Kirchmayr R, De Villiers EM, Gissman L: Subclinical human papillomavirus infections in male sexual partners of female carriers. *J Urol* 1988;140:1431-1434.
- 27.-Ho L, Tay SK, Chang SY, Bernard HU: Sequence variants of human papillomavirus type 16 from couples suggest sexual transmission with low infectivity and polyclonality in genital neoplasia. *J Infect Dis* 1993;168:803-809.
- 28.-Geddy PM, Wels M, Lacey SJN: Lack of detection of human papillomavirus DNA in male urine samples. *Genitourin Med* 1993;69:276-279.
- 29.-Lorincz AT, Reid R, Jenson AV, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ: Human papillomavirus infection on the cervix: Relative risk association of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79:328-337.
- 30.-Moscicki AV, Palefsky J, Gonzalez J, Schoolnick GK: Human papillomavirus infection in sexual active adolescent female: Prevalence and risks factors. *Pediatr Res* 1990;28:507-513.
- 31.-Schneider V, Kay S, Lee HM: Immunosuppression as a high-risk factors in development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1993;27:220-224.
- 32.-Lewinsonhn-Fuchs Y, Wester D, Bistoletti P, Elfgrén K, Ohlmans S, Dillner J, Dalianis T: Serological responses to human papillomavirus type 16 antigens in women before and after renal transplantation. *J Med Virol* 1993;40:188-192.
- 33.-Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, Young MA, Doniger J: High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in

immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1992;79:321-327.

34.-Tornesello ML, Buonaguro FM, Beth-Giraldo E, Giraldo G: Human immunodeficiency virus type I *lat* gene enhances human papillomavirus early gene expression. *Intervirology* 1993;36:57-64.

35.-Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse Ek, van Diest P, Blecker OP, Helmerhorst T, Schippert ME, Meijer CJ, Walboomers JM: Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-923.

36.- Higgins GD, Davy M, Roder D, Uzzell DM, Phillips GE, Burrell CJ: Increased aged and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA. *Lancet* 1991;338:910-913.

37.- Schneider A, Hotz M, Gissman L: Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract in pregnant women. *Int J cancer* 1987;40:198-201.

38.-Villa LL, Franco EL, Epidemiology correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:332-340.

39.-Kemp EA, Hakenewert AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J: Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obste Gynecol* 1992;79:649-656.

40.-Bosh FX, Muñoz N, de Sanjose S, et al: Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:750-758.

41.-Franco EL: The sexually transmitted disease model for cervical cancer: Incoherent finding and the role of misclassification and human papillomavirus infection. *Epidemiology* 1991;2:98-106.

42 Pater A, Bayatpour M, Pater MM: Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1099-1103.

43.-Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, Gaitan E, Garcia M, Rawis WE: Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:205-211.

44.-Burger MP, Holleman H, Gouw AS, Pieters WJ, Quint WG: Cigarette smoking and human papillomavirus in patients with reopted cervical cytological abnormality. *BMJ* 1993;306:749-752.

45.-Butterworth CE Jr, Hatch KD, Macalusso M, Cole P, Sauberlich HE, Soong SJ, Borst M, Baker VV: Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA* 1992;267:528-533.

46.-Bartsch D, Boye B, Baust C, zur Hausen H, Schwarz E: Retinoic acid-mediated repression of human papillomavirus 18 transcription and differential ligand regulation of retinoic acid receptor beta gene in nontumorigenic and tumorigenic HeLa hybrid cells. *EMBO J* 1992;11:2283-2291.

47.- Wank R, Schendel DJ, Thomssen C: HLA antigens and cervical carcinoma (letter;comment). *Nature* 1992;356:22-23.

48.- Beremblum I. The cocarcinogenic action of croton resins. *Cancer Res*,1941;1:44-48

- 49.- Lazcano Ponce E., Alonso de Ruiz P., López Carrillo L. y Hernández Avila M. Cáncer del cuello uterino. Una perspectiva histórica. *Revista Mexicana de Ginecología y Obstetricia* 1994;62:40-47
- 50.- Heim S, Johansson B and Mertens F. Constitutional chromosome instability and cancer risk. *Mutat Res*, 1989;221(1):39-51
- 51.- Pinion SB, Kennedy JH, Miller RW and MacLean AB. Oncogene expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer of cervix *Lancet*,1991;337(8745):819-820
- 52.- Bosch F.X. and Muñoz N. Cáncer del cuello uterino: Evidencia epidemiológica actual y nuevas hipótesis sobre los factores de riesgo. *Revisión de Salud Pública* 1989;1:83-110
- 53.- Morris H B, Gatter K C, Stein H and Mason D Y. Langerhans cells in human cervical epithelium:an immunohistological study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1983;9:400-411
- 54.- Varyynen M, Syrjanen K, Mantyjarvi R, Castren O and Saarikoski S. Langerhans cells in human papillomavirus (HPV) lesions of the uterine cervix identified by the monoclonal antibody OKT-6. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22:375-383
- 55.- Schäfer A, Friedmann W, Mielke M, Swartländer and Koch M. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:593-599

- 56.- Vermund S, Kelley K, Klein R, Feingold A, Schreiber K, Munk G, and Burk R. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:392-400
- 57.- Magrath I, Litvak J. Cancer in Developing Countries: Opportunity and Challenge. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:862-874
- 58.- Lazcano-Ponce E, Rascon-Pacheco R, Lozano-Ascencio R and velasco E. Mortality from carcinoma of the uterine cervix in Mexico: Impact of screening 1980-1990. In press. *Acta cytologica*.
- 59.- Bosch F X, Muñoz N, de San José S, Guerrero E, Chaffari A, Kaldor J, Castellsagué X, Keerti S. Importance of Human Papillomavirus Endemicity in the Incidence of Cervical Cancer: An Extension of the Hypothesis on Sexual Behavior. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1994;3:375-379
- 60.- Armstrong BK, Muñoz N, Bosch FX, *Epidemiology of cancer of the cervix*. En: Copleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN, eds. *Gynecologic oncology*. Edinburgh: Churchill Livingstone;1992:11-29
- 61.- Brinton LA. *Epidemiology of cervical cancer*. En: Muñoz N, Bosch FX, Shah K, Meheus A, eds. *The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus*. Lyon: International Agency for Research on Cancer;1992:3-22
- 62.- zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184:9-13
- 63.- Reeves WC, Brinton LA, Garcia M. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *New Engl J Med* 1989;320:1437-1441

- 64.-Schmauz R, de Villiers EM, Dennin R. Multiple infections in cases of cervical cancer from a high-incidence area in tropical Africa. *Int J Cancer* 1989;43:805-809
- 65.- Muñoz N, Bosch FX, S. de Sanjosé, Viladiu P, Tormo J, Moreo P, Ascunce N, González LC, Tafur L, Gili M, Izarzugaza I, Guerrero E, Ariztizabal N, Santamaría M, Alonso p, y Shah K. El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervicouterino. *Bol Of Sanit Panam* 1993;115(4):301-308
- 66.- González-Garay M, Barrera-Saldaña H, Avilés L, Alvarez-Salas L. y Gariglio P. Prevalence in two mexican cities of human papilomavirus DNA sequences in cervical cancer. *Rev Inv Clín* 1992;44:491-499
- 67.- Ordoñez-Razo RM, Mendoza-Alcantar L, Reynoso Pablos R, Solorza Luna G, Ramírez Gaytán JL, Meneses García A y Mohar Betancourt A. Papilomavirus humano en pacientes con cáncer cervicouterino en el Instituto Nacional de Cancerología. *Cancerología* 1993;39 (2):1809-1813
- 68.- Tamayo-Legorreta E M, Echaniz Aviles G, Cruz Váldez A, Camacho-Alcantara G y Calderon-Jaimes E. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres con y sin citología anormal. *Ginec Obst Mex* 1993; 61:27-34
- 69.- Herrero Rolando et al. Sexual behavior, venereal disease, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer* 1990;65:380-386
- 70.- Alonso de Ruíz P and Lazcano Ponce E. Quality Control in Cytopathology Laboratories in Six Latin American Countries. *Compendium on Quality Assurance, Proficiency, Testing and Workload Limitations in Clinical Cytology*. St Louis, 1995

71.- Daños a la salud. Sistema Nacional de Salud. Boletín de información estadística No. 12. México 1992. Dirección General de Estadística Informática y Evaluación. Secretaría de Salud

72.- Lazcano Ponce E, Hernández-Avila M, López-Carrillo L, Alonso de Ruiz P, González-Lira G, Torres-Lobaton A, Romieu I. Factores de riesgo reproductivo e historia de vida sexual asociados a cáncer cervical en una muestra de mujeres de la Cd. de México. Rev Invest Clin (Mex) 1995;47:377-385

73.- Sambrook J, Fritsch E and Maniatis T. Molecular cloning. A laboratory manual 2nd. ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 1989

74.-Bronfman M., Guiscafre H., Castro V., y Gutierrez G. II. Medición de la desigualdad: Una estrategia metodológica. Análisis de las características socioeconómicas de la mestra. Arch. Invest. Med. (Méx), 1988;19:351-360

75.- Gravitt P E, Manos M. Polymerase chain reaction-based methods for the detection of human papillomavirus DNA. In: The Epidemiology of Cervical cancer and Human papillomavirus. Editors N Muñoz, F X Bosch, K V Shah and A Meheus. Lyon, International Agency for Research on Cancer. IARC 1992

76.- Rotkin, ID Epidemiology of cancer of the cervix. III. Sexual characteristics of a cervical cancer population. 1967,19:1251-1268.

77.-Hulka,BS Risks factors for cervcal cancer. J Chron Dis,1982 15:3-11.

78.-Syrjanen K, et all Sexual behavior of woman with human papillomavirus (HPV) lesions of uterine cervix. Br J Vener Dis 1984; 60:243-248.



79.-Lazcano PE, et all. Acceso y utilización del Programa de DOC en población del DF y Oaxaca, en prensa.

80.-Muñoz N, Bosch F, de San José S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Ascunce N, González L, kaldor J, Gurrero E, Lorincz A, Santamaría M, Alonso de Ruíz P, Aristizabal N, Shah K. 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

81.- Bosch F X, Manos M, Muñoz N, Sherman M, Jansen A M, Peto J, Schiffman M H, Moreno V, Kurman R, Shah K. Prevalence of Human Paillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802

82.-Charlotte P and Doll R. Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet* 1982;581-583.

83.-Kinsey AC, Pomeroy WB and Martin CE. *Sexual Behavior in the human male.* Saunders. Philafephia EUA. 1948.

84.- Muñoz N, Bosch F, de San José S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Ascunce N, González L, kaldor J, Gurrero E, Lorincz A, Santamaría M, Alonso de Ruíz P, Aristizabal N, Shah K. El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cérvicouterino. *Bol Of Sanit Panam* 1993;115(4):301-309

85.- Lassise D, Savitz D, Hamman R, Baron A, Brinton L and Levines R. Invasive cervical cancer and intrauterine device use. *International Journal of Epidemiology* 1991;20(4):865-870

86.-Hatcher RA, Guest F, Stewart GK Trussell J, Fank E. *Contraceptive technology, 1984-85.* New York. Irvington Publisher, 1984

- 87.- Brinton Louise A. et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. JNCI 1987;79(1):23-30
- 88.- eters R, Thomas D, Hagan D, Mack T and henderson B. Risk factors for invasive cervical cancer among latinas and non-latinas in Los Angeles County. JNCI 1986;77:1063-1077
- 89.-Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Ceccheti G and Fedele L. Reproductive factors and risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. Br J Cancer, 1989;59:805-809.
- 90.- Brinton L.A., Schairer C., Haenszel W et al. Smoking and invasive cervical cancer. JAMA 1986;225:3265-3269
- 91.- Winkelstein W. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. Am J Epidemiology 1977;106:257-259
- 92.- Schiffman M.H., Haley N., Felton J.S. et all Biochemical epidemiology of cervical neoplasia. Mea Suring cigarette smoke constituents in the cervix. Cancer Res 1987;47:3886-3888

**TABLA 1**  
**VARIABLES REPRODUCTIVAS Y RIESGO DE CANCER CERVICAL**

	<b>MINIMO</b>	<b>MAXIMO</b>	<b>MEDIA</b>	<b>D.S</b>	<b>p*</b>
<b>EDAD</b>					
Casos	21	75	44	13.3	
Controles	20	76	48	13.5	0.001
<b>EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL</b>					
Casos	12	32	18	3.5	
Controles	11	41	19	4.3	0.051
<b>EDAD AL PRIMER PARTO</b>					
Casos	12	38	19.3	3.7	
Controles	12	42	20.8	4.7	0.017
<b>EMBARAZOS</b>					
Casos	0	19	6.6	3.5	
Controles	0	20	5.1	3.6	0.258
<b>PARTOS VAGINALES</b>					
Casos	0	17	5.5	3.2	
Controles	0	19	4.0	3.4	0.797
<b>CESAREA</b>					
Casos	0	4	0.15	0.5	
Controles	0	5	0.39	0.7	0.001
<b>ABORTOS</b>					
Casos	0	10	0.70	1.1	
Controles	0	12	0.89	1.2	0.290
<b>PAREJAS SEXUALES</b>					
Casos	1	15	1.5	1.3	
Controles	1	7	1.2	0.56	0.001

\*Prueba de t, para diferencia de medias entre variables continuas.

**TABLA 2**  
**VARIABLES REPRODUCTIVAS Y RIESGO DE CÁNCER CERVICAL EN 204**  
**CONTROLES,**  
**60 CASOS DE Cáncer *In situ* Y 88 CASOS DE Cáncer Invasivo.**

		<b>Media</b>	<b>D.S..</b>	<b>p*</b>
<b>Edad</b>	Controles	44.3	13.0	
	Ca <i>in situ</i>	44.9	13.6	0.553
	Ca invasivo	49.9	12.7	0.001
<b>Edad de Inicio de vida sexual</b>	Controles	19.7	3.9	
	Ca <i>in situ</i>	18.8	3.8	0.539
	Ca invasivo	17.9	3.1	<.001
<b>Número de parejas sexuales</b>	Controles	1.2	0.54	
	Ca <i>in situ</i>	1.5	0.74	0.007
	Ca invasivo	1.5	0.66	0.33
<b>Número de Partos</b>	Controles	4.0	3.2	
	Ca <i>in situ</i>	5.1	3.3	0.135
	Ca invasivo	5.8	3.5	0.020
<b>Edad al primer parto</b>	Controles	20.8	3.7	
	Ca <i>in situ</i>	19.8	4.0	0.113
	Ca invasivo	19.4	3.6	0.008
<b>Embarazos</b>	Controles	5.1	3.5	
	Ca <i>in situ</i>	6.12	3.7	0.20
	Ca invasor	6.88	3.8	0.36
<b>Cesareas</b>	Controles	0.39	0.7	
	Ca <i>in situ</i>	0.15	0.40	0.073
	Ca invasor	0.16	0.48	0.118
<b>Abortos</b>	Controles	0.89	1.2	
	Ca <i>in situ</i>	0.75	1.1	0.364
	Ca invasor	0.90	1.3	0.60
<b>*Ajustado por edad</b>				

**TABLA 3**  
**PREVALENCIA DE VPH 16-18 EN LA POBLACION DE ESTUDIO**  
**CASOS**

<b>TIPO HISTOLOGICO</b>	<b>VPH 16</b>	<b>(%)</b>	<b>VPH 18</b>	<b>(%)</b>	<b>Negativ VPH 16</b>	<b>(%)</b>
Células epiteliales	38	(55 )	8	(80)	31	
Adenoescamoso	1	( 1 )	1	( 1 )	4	
Adenocarcinoma	2	( 2 )	1	( 1 )	3	
Cacu in situ	19	(28 )	0	( 0 )	17	
Displasia	9	(14 )	0	( 0 )	14	
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>(46.6)</b>	<b>10</b>	<b>(6.7)</b>	<b>69</b>	<b>(46.6)</b>

**CONTROLES**

<b>Mujeres sanas</b>	<b>27</b>	<b>(13.2 )</b>	<b>0</b>	<b>177</b>	<b>(86.8)</b>
----------------------	-----------	----------------	----------	------------	---------------

**TABLA 4**  
**INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO 16 -18 Y**  
**CANCER CERVICAL ESTRATIFICADO POR EDAD.**

VPH 16-18	EDAD MENOR DE 29 AÑOS					
	CASOS	(%)	CONTROLES	(%)	OR	IC (95%)
NEGATIVO	6	(46.7)	26	(93.0)	1.00	
POSITIVO	7	(54.0)	2	( 7.0)	15.2	(2.0-144.8)
TOTAL	13		28			
	EDAD 30 A 34 AÑOS					
NEGATIVO	6	(40)	22	(88)	1.00	
POSITIVO	9	(60)	3	(12)	11.0	(1.83-76.27)
TOTAL	15		25			
	EDAD DE 35 A 39 AÑOS					
NEGATIVO	9	(81.8)	23	(81.2)	1.00	
POSITIVO	2	(18.2)	4	(14.8)	1.3	(0.13-10.74)
TOTAL	11		27			
	EDAD DE 40 A 44 AÑOS					
NEGATIVO	5	(19.2)	29	(90.6)	1.00	
POSITIVO	21	(80.8)	3	( 9.4)	40.6	(7.32-271.3)
TOTAL	26		32			
	EDAD DE 44 A 49 AÑOS					
NEGATIVO	9	(52.9)	20	(76.9)	1.00	
POSITIVO	8	(47.1)	6	(23.1)	2.9 6	(0.66-13.8)
TOTAL	17		26			
	EDAD DE 50 A 54 AÑOS					
NEGATIVO	9	(45)	18	(94.7)	1.00	
POSITIVO	11	(55)	1	( 5.3)	22.0	(2.2-532.5)
TOTAL	20		19			
	EDAD DE 55 A 59 AÑOS					
NEGATIVO	9	(69.2)	14	(77.8)	1.00	
POSITIVO	4	(30.8)	4	(22.2)	1.5	(0.24-10.4)
TOTAL	13		18			
	EDAD DE 60 AÑOS Y MAS					
NEGATIVO	16	(48.5)	25	(86.2)	1.00	
POSITIVO	17	(51.5)	4	(13.8)	6.7	(1.7-28.7)
TOTAL	33		29			

**TABLA 5**  
**INFECCION POR VPH Y RIESGO DE CANCER CERVICAL**  
**ESTRATIFICADO POR NIVEL SOCIOECONOMICO**

**NIVEL SOCIOECONOMICO ALTO**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	28	(44.4)	36	(85.7)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	35	(55.6)	6	(14.3)	7.5	(2.54-23.2)
<b>TOTAL</b>	63		42			

**NIVEL SOCIOECONOMICO MEDIO**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	28	(47.5)	85	(87.6)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	31	(52.5)	12	(12.4)	7.84	(3.3-18.8)
<b>TOTAL</b>	59		97			

**NIVEL SOCIOECONOMICO BAJO**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	13	(50.0)	56	(86.2)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	13	(50.0)	9	(13.8)	6.22	(1.96-20.29)
<b>TOTAL</b>	26		65			

**TABLA 6**  
**INFECCION POR VPH 16-18 Y RIESGO DE CANCER CERVICAL**  
**ESTRATIFICADO POR DERECHOHABIENCIA**

**IMSS**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	50	(50.5)	69	(86.3)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	49	(49.5)	11	(13.8)	4.7	(2.3-9.5)
<b>TOTAL</b>	99		80			

**ISSSTE**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	5	(27.8)	29	(80.1)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	13	(72.2)	7	(19.5)	12.13	(2.64-61.4)
<b>TOTAL</b>	18		36			

**SSA**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	14	(45.7)	79	(89.8)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	17	(54.3)	9	(10.2)	11.29	(3.7-36.0)
<b>TOTAL</b>	31		88			



**TABLA 7**  
**INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CANCER**  
**CERVICAL ESTRATIFICADO POR EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL.**

<b>&lt;= 15 AÑOS</b>						
<b>VPH 16-18</b>	<b>CASOS</b>	<b>(%)</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	15	(42)	26	(92.9)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	21	(58)	2	( 7.1)	18.2	(3.4-130.8)
<b>TOTAL</b>	36		28			
<b>16 A 20 AÑOS</b>						
<b>VPH 16-18</b>	<b>CASOS</b>	<b>(%)</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	33	(45.2)	89	(84)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	40	(54.8)	17	(16)	6.35	(3.0-13.5)
<b>TOTAL</b>	73		106			
<b>21 Y MAS AÑOS</b>						
<b>VPH 16-18</b>	<b>CASOS</b>	<b>(%)</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	21	(53.8)	62	(88.6)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	18	(46.2)	8	(11.4)	7.13	(2.25-23.7)
<b>TOTAL</b>	39		70			

**TABLA 8**  
**INFECCION POR VPH 16-18 Y RIESGO DE CANCER**  
**CERVICAL ESTRATIFICADO POR NUMERO**  
**DE PAREJAS SEXUALES**

**UNA PAREJA**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	43	(46.2)	139	(87.4)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	50	(53.8)	20	(12.6)	8.0	(4.2-15.8)
<b>TOTAL</b>	93		159			

**2 A 3 PAREJAS**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	17	(43.6)	29	(85.3)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	22	(56.4)	5	(14.7)	7.16	(2.04-26.75)
<b>TOTAL</b>	39		34			

**MAYOR/IGUAL A 4**

<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>
<b>NEGATIVO</b>	9	(56.3)	9	(90.0)	1.00	
<b>POSITIVO</b>	7	(43.7)	2	(10.0)	6.00	(0.49-161.8)
<b>TOTAL</b>	16		11			

**TABLA 9**  
**INFECCION POR VPH Y CANCER CERVICAL ESTRATIFICADO**  
**POR NUMERO DE PARTOS**

		<b>0 A 1 parto</b>				<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>			
<b>NEGATIVO</b>	14	(48.3)	68	(93.2)	1.00		
<b>POSITIVO</b>	15	(51.7)	5	(6.8)	14.6	(4.0-55.8)	
<b>TOTAL</b>	29		73				
		<b>2 PARTOS</b>				<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>			
<b>NEGATIVO</b>	24	(47.0)	66	(82.5)	1.00		
<b>POSITIVO</b>	27	(53.0)	14	(17.5)	5.3	(2.23-12.8)	
<b>TOTAL</b>	51		80				
		<b>3 PARTOS</b>				<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>			
<b>NEGATIVO</b>	19	(46.3)	21	(84.0)	1.00		
<b>POSITIVO</b>	22	(53.7)	4	(16.0)	6.0	(1.6-25.5)	
<b>TOTAL</b>	41		25				
		<b>MAS O IGUAL A 4 PARTOS</b>				<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>VPH 16-18</b>	<b>Casos</b>	<b>(%)</b>	<b>Controles</b>	<b>(%)</b>			
<b>NEGATIVO</b>	12	(44.5)	22	(84.6)	1.00		
<b>POSITIVO</b>	15	(55.5)	4	(15.4)	8.0	(1.5-47.2)	
<b>TOTAL</b>	27		26				

**TABLA 10**  
**INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO 16**  
**Y RIESGO DE NEOPLASIA CERVICAL EN LA CIUDAD DE MEXICO.**

<b>Cancer <i>in situ</i></b>				
<b>VPH 16</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR**</b>	
Negativo	31	177	1.00	
Positivo	28	27	5.17	(2.60-10.51)
<b>Cancer cervical invasor</b>				
<b>VPH 16</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR**</b>	
Negativo	48	177	1.00	
Positivo	41	27	3.84	(1.05-8.24)
<b>Muestra total</b>				
<b>VPH 16</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR**</b>	
Negativo	79	177	1.00	
Positivo	69	27	5.43	(3.07-9.62)
<b>VPH 16-18</b>				
	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR</b>	
Negativo	69	177	1.00	
Positivo	79	27	7.39	(4.21-12.99)

\*\* Ajustado por edad, nivel socioeconómico, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, partos vaginales.

**TABLA 11**  
**INTENSIDAD DE LA REACCION DE PCR E INFECCION POR VPH 16**  
**ASOCIADA A NEOPLASIA CERVICAL EN LA CIUDAD DE MEXICO.**

**Cáncer *in situ***

<b>VPH 16</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR**</b>
Negativo	31	177	1.00
Débil	4	9	2.6 (0.65-10.17)
Intermedia	9	16	4.9 (1.69-14.5)
Fuerte	15	2	77.8 (13.4-450.0)

Prueba de tendencia=  $p < .001$

**Cáncer cervical invasor**

<b>VPH 16</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR**</b>
Negativo	45	177	1.00
Débil	7	9	2.72 (0.84-8.76)
Intermedia	14	16	2.89 (1.20-6.96)
Fuerte	20	2	36.03 (7.04-184.4)

Prueba de tendencia=  $p < .001$

**Muestra total**

<b>VPH 16</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR**</b>
Negativo	76	177	1.00
Débil	11	9	2.61 (0.93-7.30)
Intermedia	23	16	2.86 (1.32-6.15)
Fuerte	35	2	38.0 (8.66-167.1)

Prueba de tendencia=  $p < .001$

\*\* Ajustado por edad, nivel socioeconómico, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, partos vaginales.

**TABLA 12**  
**FACTORES REPRODUCTIVOS, METODOS ANTICONCEPTIVOS Y TABAQUISMO**  
**ASOCIADO A CACU.**

**MODELO MULTIVARIADO**

<b>EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR*</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>OR**</b>	<b>IC (95%)</b>
> =20	39	70	1.00		1.00	
16-20	73	106	1.28	(0.76-2.13)	1.04	(0.60-1.82)
11-15	36	28	2.44	(1.25-4.74)	1.88	(0.80-3.54)
prueba de tendencia = 6.20 P < 0.013						
<b>NUMERO DE PARTOS</b>						
0 - 1	29	73	1.00		1.00	
2	51	80	1.60	(0.89-2.88)	1.23	(0.65-2.32)
3	41	25	4.09	(1.96-8.54)	2.72	(1.23-6.05)
> =4	27	26	2.52	(1.13-5.63)	1.22	(0.49-3.11)
prueba de tendencia = 14.95 p < .001						
<b>EDAD AL PRIMER PARTO</b>						
<= 15 años	17	16	1.00		1.00	
16-19 años	64	67	0.63	(0.29-1.36)	0.49	(0.19-1.26)
20-23 años	41	67	0.35	(0.16-0.78)	0.33	(0.11-0.96)
>= 24 años	22	54	0.29	(0.12-0.68)	0.32	(0.01-1.31)
prueba de tendencia = 11.35 p < .001						
<b>NUMERO PAREJAS SEXUALES</b>						
1	94	159	1.00		1.00	
2-3	39	35	1.29	(0.77-2.14)	1.19	(0.65-2.19)
> = 4	15	10	2.40	(1.02-5.66)	2.28	(0.84-6.18)
prueba de tendencia = 3.64 p = 0.05						
<b>USO DE DIU</b>						
Negativo	119	138	1.00		1.00	
Positivo	29	66	0.61	(0.35-1.05)	0.75	(0.42-1.35)
<b>HORMONALES</b>						
Negativo	105	120	1.00		1.00	
Positivo	43	84	0.98	(0.97-1.00)	0.84	(0.67-1.03)
<b>CONDON</b>						
No	143	189	1.00		1.00	
Si	5	15	0.52	(0.17-1.53)	0.74	(0.24-2.28)
<b>TABAQUISMO</b>						
No	103	153	1.00		1.00	
Si	45	51	1.35	(0.84-2.20)	1.37	(0.82-2.30)

\* OR ajustado por edad.

\*\* OR ajustado por edad, nivel socioeconómico, edad de inicio de vida sexual activa, número de partos vaginales, antecedente de parejas sexuales, VPH 16-18.

**ANEXO 2**

**1.- CUESTIONARIO APLICADO A LAS MUJERES.**

**SECRETARIA DE SALUD**  
**DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA**  
**CUESTIONARIO DE SALUD EN LA MUJER.**

<p><b>I. DATOS DE LA ENTREVISTA:</b></p> <p style="text-align: right;">Folio caso (1) control (2)</p> <p>NOMBRE DEL ENTREVISTADOR: _____</p> <p>NOMBRE DEL SUPERVISOR: _____</p> <p>FECHA DE LA ENTREVISTA:    : día mes año</p> <p>HORA DE INICIO:                    hora mins.</p>	<p align="center"><b>(No use este espacio)</b></p> <p>□ □ □ □</p> <p>□</p> <p>□ □</p> <p>□</p> <p>□ □ □ □ □ □</p> <p>□ □ □ □</p>
<p><b>II. DATOS GENERALES DEL ENTREVISTADO.</b></p> <p>IDENTIFICACION.</p> <p>1.- Nombre: _____</p> <p>2.- Domicilio: _____</p> <p style="text-align: center;">calle                    No.                    Colonia</p> <p style="text-align: center;">Delegacion                    C.P.                    Telefono</p> <p>3.- Edad: □ □ años</p> <p>4.- Fecha de nacimiento: □ □ □ □</p> <p style="text-align: center;">año mes día</p>	<p>□ □ □ □ □ □</p> <p>3 □ □</p> <p>□ □ □ □ □ □</p>
<p><b>III. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS.</b></p> <p>5.- Estado civil.</p> <p style="text-align: center;">Soltera (1)      Unión libre (2)      Casada (3)</p> <p style="text-align: center;">Divorciada (4)      Viuda (5)      No contesta (9)</p> <p>6.- Lugar de nacimiento: _____</p> <p style="text-align: center;">Estado: _____</p> <p style="text-align: center;">País: _____</p>	<p>5 □</p> <p>6 □ □</p>



**SECRETARIA DE SALUD**  
**DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA**  
**CUESTIONARIO DE SALUD EN LA MUJER.**

<p><b>I. DATOS DE LA ENTREVISTA:</b></p> <p align="right">Folio caso (1) control (2)</p> <p>NOMBRE DEL ENTREVISTADOR: _____</p> <p>NOMBRE DEL SUPERVISOR: _____</p> <p>FECHA DE LA ENTREVISTA:      día    mes    año</p> <p>HORA DE INICIO:                      hora    mins.</p>	<p align="center"><b>(No use este espacio)</b></p> <p>□ □ □ □</p> <p>□</p> <p>□ □</p> <p>□</p> <p>□ □ □ □ □ □</p> <p>□ □ □ □</p>
<p><b>II. DATOS GENERALES DEL ENTREVISTADO.</b></p> <p>IDENTIFICACION.</p> <p>1.- Nombre: _____</p> <p>2.- Domicilio: _____</p> <p align="center">calle                      No.                      Colonia</p> <p align="center">Delegación                      C.P.                      Telefono</p> <p>3.- Edad: □ □ años</p> <p>4.- Fecha de nacimiento: □ □ □ □ □ □</p> <p align="center">año    mes    día</p>	<p>□ □ □ □ □ □</p> <p>3 □ □</p> <p>□ □ □ □ □ □</p>
<p><b>III. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS.</b></p> <p>5.- Estado civil.</p> <p>           Soltera            (1)            Unión libre    (2)            Casada            (3)            Divorciada    (4)            Viuda            (5)            No contesta    (9)       </p> <p>6.- Lugar de nacimiento: _____</p> <p>  Estado: _____</p> <p>  País: _____</p>	<p>5 □</p> <p>6 □ □</p> <p>□</p>

(No use este espacio)

11.- Último año aprobado en la escuela, de acuerdo al último nivel de estudios por el jefe de familia (de 1 a 6).

11

En caso de que la persona entrevistada no sea el jefe de familia aplique la siguiente pregunta.

12.- Educación: Último nivel aprobado en la escuela:

12

- |                          |      |
|--------------------------|------|
| Ninguno                  | (97) |
| Primaria                 | (01) |
| Educación especial       | (02) |
| Técnico post-primaria    | (03) |
| Secundaria               | (04) |
| Técnico post-secundaria  | (05) |
| Preparatoria, vocacional | (06) |
| Técnico post-vocacional  | (07) |
| Profesional              | (08) |
| Postgrado                | (09) |
| No se aplica             | (98) |
| Lo ignora                | (99) |

13.- Último año aprobado en la escuela, de acuerdo al último nivel de estudios (de 1 a 6, 7 ninguno, 8 no se aplica, 9 se ignora)

13

#### RELIGION.

14.- Religión.

14

- |              |                |                 |
|--------------|----------------|-----------------|
| Católica (1) | Judía (2)      | Protestante (3) |
| Ninguna (4)  | Otra (5) _____ | Especificar     |

#### SERVICIOS DE SALUD.

15.- ¿En qué institución de salud tiene derecho usted a servicios médicos?

15

- |                |             |             |
|----------------|-------------|-------------|
| IMSS (1)       | ISSSTE (2)  | PEMEX (3)   |
| SEDENA (4)     | MARINA (5)  | PRIVADO (6) |
| OTRO (7) _____ | especificar |             |

16.- ¿Si se enfermara gravemente a que institución de salud acudiría para atenderse?

16

- |                |            |             |
|----------------|------------|-------------|
| IMSS (1)       | ISSSTE (2) | PEMEX (3)   |
| SEDENA (4)     | MARINA (5) | NINGUNO (6) |
| OTRO (7) _____ |            |             |

(No use este espacio)

26.- ¿Me podría decir usted dónde compra sus artículos de uso personal como lápiz labial, maquillaje, barniz de uñas?

26

- Mercado ambulante (1)
- Mercado de la delegación (2)
- Vendedora de avon (3)
- Boutique (4)
- Palacio de Hierro, Liverpool, Perisur (5)
- No consume estos artículos (6)
- Otro \_\_\_\_\_ (7)

Especificar

**IV. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DEL INDIVIDUO.**

27.- ¿Cuánto mide aproximadamente usted?

27 [ ][ ]

[ ][ ] cms.

28.- ¿En relación a su papá, cómo es su estatura?

28

- Tiene mayor estatura su papá (1)
- Tiene menor estatura su papá (2)
- Tiene la misma estatura su papá (3)
- Lo ignora (4)

29.- ¿En relación a su mamá, cómo es su estatura?

29

- Tiene mayor estatura su mamá (1)
- Tiene menor estatura su mamá (2)
- Tiene la misma estatura su mamá (3)
- Lo ignora (4)

30.- ¿Ha tenido que cambiar su dieta en el último año por prescripción médica?

30

- No (1)
- Si (2)

Especificar causa

31.- ¿Cuánto pesa aproximadamente usted? [ ][ ] kgs.

31 [ ][ ][ ]

31'. ¿Cuánto pesaba aproximadamente hace dos años?

31' [ ][ ][ ]

[ ][ ] kgs

(No use este espacio)

35.- ¿Aproximadamente cuánto ha perdido de peso usted durante los últimos 6 meses?

35

Menos de 2 kgs. (1) Pérdida de más de 5 kgs. (2)  
De 2 a 5 kgs. (3) Lo ignora (4)

(Pasa a la pregunta 37)

36.- ¿Aproximadamente cuánto ha aumentado de peso usted durante los últimos 6 meses?

36

Aumentado menos de 2 kgs. (1) Aumentado más de 5 kgs. (3)  
Aumentado de 2 a 5 kgs. (2) Lo ignora (4)

37.- ¿Cuál es la razón por la que ha variado su peso?

37

Embarazo (1) Dieta (2)  
Ejercicio (3) Enfermedad (4) \_\_\_\_\_  
Lo ignora (5) No contesta (6) Otro (7) \_\_\_\_\_  
Especificar

#### V. ACTIVIDAD FISICA

38.- ¿Me podría decir si usted hace ejercicio físico?

38

Si (1) No (2)

(Si la respuesta es 2 pasa a la pregunta 41)

39.- ¿Qué tipo de ejercicio o ejercicios realiza?

39

---

---

---

40.- ¿El ejercicio que usted realiza, qué días los practica?

40

Entre semana (de lunes a viernes) (1)  
Sábados y domingos (2)  
Los 7 días de la semana (3)  
Otro (4) \_\_\_\_\_

Especificar

(No use este espacio)

**VI. ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS.**

**TABAQUISMO.**

44.- ¿Usted ha fumado por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida? 44

Si (1) No (2) Lo ignora (9)

(Si la respuesta es 2 pasa a la pregunta 50)

45.- ¿Actualmente fuma usted? 45

Si (1) No (2) No contesta (3)

46.- ¿Qué edad tenía usted cuando probó su primer cigarro? 46  años

47.- ¿Cuántos años aproximadamente ha fumado o fumó desde 47  años  meses

48.- ¿Cuántos cigarrillos al día fuma en promedio? 48  cigarrillos

49.- ¿Cuántos cigarrillos al día acostumbraba fumar en 49  cigarrillos

50.- ¿Convive o convivió con fumadores? 50

Si (1) No (2)

(Si la respuesta es 2, pase a la pregunta 53)

51.- ¿Qué personas que fuman, son con las que convive o con-  
vivió?

Abuelos	Si	No
Padres	Si	No
Hermanos	Si	No
Esposo	Si	No
Hijos	Si	No
Otro	Si	No
	Si	No

52.- ¿Cuántos años ha convivido o convivió con una persona fuma- 52  años

(No use este espacio)

**VII. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES**

55.- ¿Nos puede decir usted si alguno de sus familiares más cercanos, que le vamos a mencionar, ha padecido algún tipo de cáncer?

55

	CANCER DE MAMA	CANCER DE CERVIX, OVARIO O ENDOMETRIO (MATRIZ)	OTRO TIPO DE CANCER
Abuelo paterno	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Abuela paterna	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Abuelo materno	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Abuela materna	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Padre	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Madre	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Hermanos	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Hijos	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
Otro familiar cercano	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE
	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE	SI NO NO SABE

60.- ¿Cada cuando se presenta o presentaba su regla o menstruación?

Cada 28 días o menos (1) De 29 a 40 días (2)  
De 41 a 60 días (3) Más de 61 días (4)  
lo ignora (5)

(No use este espacio)

60

61.- ¿Actualmente regía usted?

Sí (1) No (2)

¿cuántos años tenía cuando dejó de reglar?  años

(Si la respuesta es 1 pasa a la pregunta 64)

61

62.- ¿Usted dejó de reglar en forma natural o por alguna otra razón?

En forma natural (1) Cirugía (2)  
Radiación (3) Otra (4)

especificar

(Si la respuesta es 1, 3 ó 4 pasar a la pregunta 64)

62

63.- ¿Si dejó de reglar por cirugía, qué órganos femeninos fueron retirados?

Le quitaron la matriz (1) Le quitaron los ovarios (2)  
Le quitaron la matriz y los ovarios (3) Lo ignora (4)

63

## X. HISTORIA DE VIDA SEXUAL

### INFORMACION ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL

64.- ¿Qué edad tenía cuando tuvo por primera vez relaciones sexuales?

años No contestó (90)  
No recuerda (91) No ha tenido relaciones sexuales (92)

64

65.- ¿Podría decirnos (en caso de haber estado embarazada) con cuántos hombres tuvo relaciones sexuales antes de su primer embarazo?

Hombres No contestó (90)  
No recuerda (91) No se ha embarazado (92)

65

este espacio)

72. ¿Actualmente está embarazada?  NO  SI ¿Cuántas semanas?

72.

72a.- En el siguiente cuadro se considerará como parto aquel que haya tenido más de seis meses de gestación.

72a

Número de Embarazos	Edad	Partos	Cesareas	Abortos	Le dió pecho	Cuanto Tiempo	Fumó	Tomó vitamina	Tomó alcohol
1	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
2	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
3	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
4	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
5	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
6	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
7	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
8	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
9	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
10	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
11	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
12	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
13	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
14	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
15	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
16	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
17	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
18	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
19	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
20	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no
+ 20	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si no	<input type="text"/>	si no	si no	si no

Si no le dió pecho a ninguno de sus hijos pasa a la pregunta 76



Inyecciones	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>79.-Ha tomado usted pastillas,o le han Inyectado hormonas diferentes a las anticonceptivas después de la menopausia?</b>						
Postillas	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Inyecciones	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Inyecciones	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>79.-Ha tomado usted pastillas,o le han Inyectado hormonas diferentes a las anticonceptivas después de la menopausia?</b>						
Postillas	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Inyecciones	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>80.- ¿A usted o su esposo los han operado para no tener más familia?</b>						
Salpingoclasia	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	EDAD		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vasectomía	SI NO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**VI. HIGIENE SEXUAL**

**ANTECEDENTES DE LAVADOS VAGINALES**

**81.- ¿Usted se hace lavados o duchas vaginales?**

Si (1)                      No (2)                      No contesta (3)

(si la respuesta es 2 o 3 pasar a la pregunta 86)

(No use este espacio)

**78 - DESPUES DE HABERSE EMBARAZADO UTILIZO**

(Si no se ha embarazado pasa a la siguiente pregunta).

	SI NO	Edad a edad	Años	Meses	N.P.
Pastillas	SI NO	<input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Inyecciones	SI NO	<input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

78

79.- Ha tomado usted pastillas, o le han inyectado hormonas diferentes a las anticonceptivas después de la menopausia?

79

Pastillas	SI NO	<input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Inyecciones	SI NO	<input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

80.- ¿A usted o su esposo los han operado para no tener más familia?

80

		EDAD
Salpingoclasia	SI NO	<input type="text"/>
Vasectomia	SI NO	<input type="text"/>

**VIGILANCIA SEXUAL**

**ANTECEDENTES DE LAVADOS VAGINALES**

81.- ¿Usted se hace lavados o duchas vaginales?

81

Si (1) No (2) No contesta (3)  
(si la respuesta es 2 o 3 pasar a la pregunta 86)

**XIV. ANTECEDENTES DE PAPANICOLAOU.**

(No use este espacio)

89.- ¿Sabe usted qué es un Papanicolaou?

89

Si (1) No (2)

Si la respuesta es No pasa a la pregunta 90.  
El entrevistador debe explicar qué es un Papanicolaou.

Podría explicar en pocas palabras lo que es un Papanicolaou:

---

---

---

89a.- COMENTARIO DEL ENTREVISTADOR ACERCA DEL CONOCIMIENTO SOBRE EL PAPANICOLAOU:

89a

Si, ella sabe lo que es un exámen de Papanicolaou (1)

Tiene alguna idea pero es incierta, no puede distinguir de cualquier otro procedimiento médico/ginecológico. (2)

Ella no sabe qué es una prueba de Papanicolaou (3)

90.- ¿Piensa usted que un exámen de Papanicolaou en forma periódica puede ayudar en la detección de cáncer temprano?

90

Si (1) No (2) No es seguro (3)

91.- ¿Sabe usted si alguna vez le han hecho una prueba de Papanicolaou?

91

Si (1) No (2) No es seguro (3)

Si la respuesta es 2 ó 3 pasa a la pregunta 107.

(No use este espacio)

96.- Ahora nos gustaría preguntarle algunos detalles más sobre los exámenes de Papanicolaou de estos últimos meses.

96

**LAS OPCIONES DEBEN SER LLENADAS CON LOS SIGUIENTES CODIGOS:**

**RAZON**

CHEQUEO RUTINARIO:

- (1) Gratuito
  - (2) Pagando
- Parte de un chequeo:
- (3) Planificación familiar
  - (4) Embarazo

Otros:

- (5) Por síntomas ginecológicos.
- (6) Como parte de la exploración de su enfermedad cervical actual (Sólo para casos)
- (7) Otro (Especificar)
- (9) No sabe.

**DONDE**

- (1) Casa
- (2) Centro de Salud
- (3) Hospital
- (4) Clínica privada
- (5) Otros (Especificar)

**QUIEN**

- (1) Médico general
- (2) Citopatólogo
- (3) Ginecólogo
- (4) Enfermera
- (5) Otro (Especificar)

FECHA DEL PAP.		RAZON DEL EXAMEN	DONDE HICIERON EL PAP.	QUIEN HIZO EL PAP.
MES	AÑO			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

97.- ¿Antes de estos últimos 12 meses, aproximadamente, cuántos años hace que le hicieron el último examen de Papanicolaou?

97

- Menos de 1 año antes del último (1)
- De 1 a 2 años (2)
- De 3 a 4 años (3)
- De 5 a 9 años (4)
- 10 años o más (5)
- Nunca tuvo uno antes (6)
- No sabe (9)

Si la respuesta es 6 ó 9 pasa a la pregunta 99

(No use este espacio)

103.- ¿Qué edad tenía cuando ocurrió esto? **103**

1era vez  años **103**

2a vez  años **103**

104.- COMENTARIO DEL ENTREVISTADOR SOBRE EL NUMERO DE EXAMENES DE PAPANICOLAOU NO RELACIONADOS CON EL DIAGNOSTICO ACTUAL. ESTO ES LAS PRUEBAS DE PAPANICOLAOU QUE NO GENERARON SOSPECHA O UN DIAGNOSTICO DE CANCER. CODIFIQUE 99 SI ES DESCONOCIDO O IMPOSIBLE DE DETERMINAR. **104**

Pruebas

105.- ¿Piensa usted que el número de exámenes de Papanicolaou que ha tenido en su vida es? **105**

- Suficiente (1)
- Insuficiente (2)
- Demasiado (3)
- No sabe/no está segura (4)

Si la respuesta es 2 pasa a la pregunta 106

106.- Muchas mujeres no han realizado tantos exámenes de Papanicolaou como hubiesen deseado. Estamos intentando averiguar el porqué. En su caso, ¿cuáles son las razones? **106**

- Escasez de dinero (1)
  - Dificultades para ir a una clínica o al médico (2)
  - No le gustan los exámenes ginecológicos (3)
  - Otras razones (4)
- Especificar

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

107.- ¿Cuál fue la fecha de su última menstruación? **107**

día  mes  año

(No use este espacio)

### HDVII. FECHA DE TOMA DE MUESTRAS.

116.- Fecha de la toma de la citología

116

             Si (1)    No (2)  
día    mes    año

117.- Fecha de toma de sangre:

117

             Si (1)    No (2)  
día    mes    año

118.- Fecha de toma de uña:

118

             Si (1)    No (2)  
día    mes    año

### HDVIII. CALIDAD DE LA ENTREVISTA.

119.- Seleccionar la frase que mejor describa la actitud del informante ante la entrevista:

119

- Alerta y perfectamente orientado (1)
- Con fallas de memoria y atención (2)
- Concentración mental fluctuante (3)
- Confundido durante toda la entrevista (4)
- Obviamente confundido y desorientado (5)

120.- Hora de terminación de la entrevista:

120

      
Hora    minutos

Observaciones:

---

---

---

---