

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA



---

# PREVALENCIA DE LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER CERVICOUTERINO EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES CHILENAS

---

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE  
MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

**Amaranta Luzoro Vial**

Profesor Guía:

**J. Francisco Cumsille Garib**

Profesor Copatrocinante:

**Catterina Ferreccio Readi**

Santiago, Chile  
2002

## **AGRADECIMIENTOS**

A Jorge Luzoro , por el apoyo permanente  
A Catterina Ferreccio, por todo lo aprendido

A Klaus Puschel, por hacer del trabajo en terreno  
tan buena experiencia  
A Paola Flores y su organización de todo

A Ana María Vial, por sus preocupaciones  
A José Ignacio Egaña, por estar en la recta final.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a las encuestadoras pobladoras  
de La Pintana, por su esfuerzo y dedicación, sin el  
cual no hubiese sido posible este estudio.

Santiago, Noviembre de 2002.

## RESUMEN

El cáncer cervicouterino es un problema ampliamente difundido y no controlado en nuestro país. La tasa de mortalidad ha presentado un leve descenso en los últimos años, distando aún de una cifra satisfactoria. Es una de las enfermedades prioritarias dentro de las causas de años de vida saludables perdidos (AVISA) en Chile. A pesar de esto, no se conoce la prevalencia de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino y sus factores de riesgo asociados. Para conocer dicha prevalencia se realiza un estudio transversal en una muestra aleatoria de mujeres mayores de 15 años pertenecientes a la comuna de La Pintana. Se entrevistó en el domicilio a 1247 mujeres, a las cuales se aplicó una encuesta estructurada sobre factores de riesgo de cáncer cervicouterino e infección por VPH, además de características socio-demográficas, historia médica, antecedentes reproductivos, uso de métodos anticonceptivos, hábito de fumar y alimentación. El 85% de las encuestadas asistió al centro de salud para la toma de exámenes cénicos. Se tomaron muestras para examen citológico de Papanicolau y para detección de Virus Papiloma Humano. Se analizaron los resultados de las muestras citológicas, en relación a los resultados de la encuesta. En este grupo se encontró una prevalencia de resultados PAP positivos en el 3.5% de las mujeres examinadas. Los factores de riesgo significativos asociados a la presencia de un PAP positivo fueron haber tenido dos o más parejas sexuales y no haber tenido un PAP previo.

## I INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es uno de los grandes desafíos sanitarios aun no resueltos. Es el segundo cáncer más común en las mujeres del mundo, después del de mama, y es la principal causa de muerte por neoplasia entre las mujeres de países en desarrollo. De acuerdo a la última compilación de datos mundiales, cada año se producen alrededor de 470.000 nuevos casos y cerca del 80% de ellos ocurre en América Latina, Asia y África.<sup>46,53</sup> En Latinoamérica y el Caribe mueren 30.500 mujeres anualmente por esta causa, ocupando la mayor proporción el grupo etario entre 35 a 54 años.<sup>46</sup>

En Chile sigue siendo un importante desafío sanitario y de salud pública. Dentro de las causas de mortalidad femenina por cáncer, se ubica en el 4° lugar general y es la primera causa en mujeres de 20 a 44 años, edad en que la mujer ocupa un rol protagónico en el cuidado y mantención del núcleo familiar.

La tasa de mortalidad en las últimas décadas se ha mantenido relativamente constante en 10/100.000 habitantes, con un leve descenso en los últimos años. En 1998 llegó a 9.7/100.000 hab.<sup>1</sup> La mayor tasa de años de vida potencialmente perdidos en la mujer la tiene este cáncer (129 por 100 mil mujeres, año 1992)<sup>31</sup>, lo que refleja su trascendencia social y económica al afectar a mujeres jóvenes. Se estima que la incidencia anual de cáncer invasor es de 1500 casos, el doble de los casos de muerte, lo cual da una tasa de 30/100.000 mujeres.

Se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de este cáncer el inicio precoz de la actividad sexual, el número de parejas sexuales, múltiples embarazos, historia de enfermedades de transmisión sexual, bajo nivel

socioeconómico, consumo de tabaco, uso de anticonceptivos orales y factores inmunológicos<sup>33</sup>. Ninguno de estos ha demostrado ser tan importante como la infección por Virus Papiloma Humano (VPH). En múltiples publicaciones se ha visto la directa relación que existe entre la infección por VPH y la presencia de cáncer cervicouterino, llegando a establecerse como agente etiológico de este cáncer<sup>5,12,23,33,35,52</sup>. La presencia del virus, en pacientes con cáncer cervicouterino, se ha llegado a documentar hasta en el 99% de los casos<sup>52</sup>. Por esta condición de enfermedad infecciosa, el cáncer cervicouterino tiene la característica fundamental de ser prevenible.

Reconocer que el cáncer cervicouterino es una consecuencia de la infección por VPH tiene importantes repercusiones a la hora de evaluar y decidir conductas de tamizaje en la población general. En efecto, existen métodos simples para la detección de las lesiones precursoras (Papanicolaou) y disponibilidad de tratamiento ambulatorio simple y poco costoso (Diversas terapias físicas, LEEP). En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de la historia natural de este cáncer y de su agente causal el VPH, destacando el desarrollo de técnicas altamente sensibles para la detección del DNA viral y el desarrollo de vacunas para el mismo. Estos avances afectarán los programas tradicionales de prevención del cáncer cervicouterino y cada país necesitará información actualizada para tomar decisiones en esta materia. Particularmente sobre la magnitud del problema y el impacto esperado de las medidas de prevención que se decida implementar.

El presente estudio, realizado en nuestro país, buscó responder la pregunta sobre magnitud del problema y de sus factores de riesgo en la población general de

Santiago. Para esto, se siguió el protocolo del estudio multicéntrico de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC)<sup>23</sup>, lo que permite comparar nuestros hallazgos con los de otros países donde se ha realizado un estudio similar.

Se seleccionó en forma aleatoria una muestra poblacional de 1247 mujeres, a las cuales se les realizó una encuesta sobre factores de riesgo conocidos en cáncer cervicouterino y se tomó muestras biológicas para examen citológico de Papanicolau y DNA viral.

## **II ANTECEDENTES**

### **2.1 Clasificación**

Tradicionalmente, las lesiones precancerosas del cuello uterino se denominan displasias. Displasia leve describe la enfermedad en que las células indiferenciadas (células atípicas con núcleo hiper cromático y con aumento de la relación núcleo citoplasmática, que demuestra un índice mitótico aumentado) ocupan el tercio inferior del epitelio. La displasia moderada describe las células indiferenciadas que reemplazan en dos tercios del espesor del epitelio normal y la displasia grave describe la enfermedad en la cual todas las capas celulares del epitelio cervical, excepto una o dos de las capas más superficiales, están reemplazadas por células indiferenciadas. Todos los grados de displasia son pre-invasores, la membrana basal se mantiene intacta.

El carcinoma in situ se describe cuando la superficie completa del epitelio está reemplazada por estas células. Cáncer cervicouterino se llama cuando las células atípicas invaden la membrana basal y comprometen tejidos anexos a esta.

En los años ´70 se introduce el término de Neoplasia Cervical Intraepitelial (NIE), siendo el grado I equivalente a la displasia leve, el grado II a la displasia moderada y el grado III a displasia grave y carcinoma in situ. Esto se debió a que la diferencia entre displasia grave y carcinoma in situ no tiene mayor significado clínico<sup>19</sup>.

En la última década se ha descrito el sistema de Bethesda, el cual clasifica las lesiones pre-invasoras en tres categorías:

1. Células escamosas de significado incierto (ASCUS)
2. Lesiones intra epiteliales de bajo grado (Infección por VPH y NIEI)

### 3. Lesiones intra epiteliales de alto grado (NIE II, NIE III-Ca in situ).

Las distinciones hechas por este sistema apuntan hacia una mayor reproductibilidad y consistencia del informe citológico<sup>45</sup>.

La controversia de esta clasificación ha pasado por definir una conducta adecuada frente al diagnóstico citológico de ASCUS, el cual a pesar de tener un bajo riesgo de lesión de alto grado debido a la baja prevalencia de estas, no puede descartar el riesgo individual que tiene una mujer con este hallazgo<sup>11,51</sup>.

Se han descrito tres posibles seguimientos frente al diagnóstico de ASCUS:

1. Colposcopia inmediata
2. Repetir citología (PAP)
3. Medir presencia y tipo de Virus Papiloma Humano (VPH)

La colposcopia inmediata determinaría la presencia de una lesión de alto grado, pero con un muy bajo valor predictivo positivo, debido a la baja prevalencia de este tipo de lesiones en mujeres con ASCUS. Esto conlleva, además de los costos económicos, un elevado costo emocional para mujeres sin la enfermedad.

El repetir el PAP no sería costo-efectivo debido a la baja sensibilidad de este examen, finalmente igual sería necesario complementar con una evaluación colposcópica.

Como se verá más adelante, se conoce la directa relación que existe entre la infección por VPH y el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino. Por tanto, el test para VPH ha sido propuesto como la mejor manera de resolver el seguimiento de una mujer con ASCUS<sup>62</sup>. Si el test es (+) para VPH de alto riesgo se justifica una derivación para complementar con colposcopia, mientras que mujeres con VPH (-) podrían ser tranquilizadas y controladas en 6 meses. Un

problema es la diversa sensibilidad encontrada en los estudios realizados para medir VPH (58%-93%), debido a la distinta técnica utilizada<sup>11</sup>.

En el estudio realizado por Manos y cols.<sup>29</sup> en una cohorte de 46.009 mujeres se examinaron 995 de ellas con resultado (+) para ASCUS. Teniendo resultados de histología y VPH, se encontró un 6.7% de lesiones de alto grado, con una sensibilidad de 89.2% para test de VPH (Especificidad de 64.1%) y de 76.2% para PAP repetido. Concluyeron que realizar test para VPH en mujeres con ASCUS ayuda a diagnosticar en forma oportuna a quienes tienen lesiones de alto grado.

El grupo de ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study)<sup>51</sup>, quienes realizaron un estudio multicéntrico aleatorio para definir la conducta en mujeres con ASCUS o Lesión intraepitelial de bajo grado, concluyeron también que el test para VPH (con Captura Híbrida-2) es una buena herramienta a utilizar en mujeres con ASCUS.

A pesar de esto, algunos autores recomiendan no interpretar el test para VPH como una solución a la pesquisa de cáncer cervicouterino, si bien se ha demostrado su directa relación con el cáncer cervicouterino, la enfermedad presenta casos que no responden a la evolución esperada. Por otra parte, la detección de VPH de alto riesgo no siempre se correlaciona con una citología positiva. Esto, asociado a la desconocida historia de infección y latencia del virus hacen que la detección de DNA viral también pueda ser cuestionado como seguimiento<sup>53</sup>.

Estas aproximaciones a aumentar la sensibilidad del PAP, utilizado como herramienta de pesquisa, permiten precisar el diagnóstico citológico, aunque no eliminan del todo la posibilidad de realizar un diagnóstico falsamente negativo, lo que constituye el gran desafío de una prueba de tamizaje.

## **2.2 Evolución de la enfermedad**

La gran mayoría de los casos de cáncer cervicouterino comienzan con una lesión intraepitelial que puede durar 10 a 20 años hasta la aparición de un cáncer invasor. Generalmente las lesiones intra epiteliales se suceden en etapas de displasia leve, moderada y severa, evolucionando luego a cáncer in situ.

Los estudios de pacientes que han sido seguidas con citología y colposcopia demuestran que la gran mayoría de las lesiones intra epiteliales de bajo grado pueden regresar espontáneamente, mientras que las lesiones de alto grado tienen mayor probabilidad de progresar hacia un cáncer invasor. Aproximadamente el 40% de las lesiones de alto grado no tratadas evolucionarán a cáncer invasor en un promedio de 10 años<sup>42</sup>. Ocasionalmente las lesiones de bajo grado pueden evolucionar directamente al estado invasor en un plazo más breve<sup>31</sup>.

El resultado citológico positivo para displasia requiere confirmación diagnóstica con histología. Para ello, a través de una Colposcopia, examen realizado con un instrumento de aumento que permite visualizar posibles lesiones en el cuello uterino, se obtienen muestras de tejido para realizar biopsias de las zonas sospechosas. Una vez confirmado el diagnóstico y según la severidad de la displasia se realiza tratamiento con crioterapia o distintos tipos de escisión quirúrgica. Actualmente hay diversos autores proponiendo pasar directamente de la sospecha de displasia al tratamiento de la lesión, ahorrándose (en costos, tiempo y pérdida de pacientes) la confirmación diagnóstica.

### **2.3 Factores de Riesgo**

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino se han estudiado en diversas poblaciones, lo que ha hecho variar su importancia y fuerza de asociación según las características étnicas, culturales y biológicas de cada grupo estudiado. En un grupo de mujeres Zacatecas (México)<sup>6</sup> en el que se realizó un estudio de caso-control, a partir de mujeres con displasia severa, se demostró que las mujeres con alta paridad, inicio precoz de relaciones sexuales y usuarias de anticonceptivos hormonales constituían una población de mayor riesgo. En Estados Unidos, al comparar incidencia, mortalidad y sobrevivencia de cáncer cervicouterino en tres grupos de mujeres de distinta etnia (blancas no latinas, latinas y americanas-africanas), se observó que las Latinas tenían una significativa mayor incidencia y mortalidad por este cáncer que las mujeres blancas no latinas. Se encontró que las mayores diferencias estaban dadas por el porcentaje de mujeres sin tamizaje y por la infección de VPH. En este mismo estudio se plantea la fuerte asociación entre la presencia de cáncer cervicouterino invasor y bajo nivel socioeconómico, el cual se asocia a bajo nivel educacional y menor acceso a los servicios de salud<sup>36</sup>.

El comportamiento sexual ha sido definido como el mayor factor de riesgo para cáncer cervicouterino<sup>44</sup>. En general, los otros factores de riesgo descritos se asocian a esta característica y la consiguiente infección por VPH.

En términos generales y según la población estudiada, se han descrito como factores de riesgo para desarrollo de cáncer cervicouterino los siguientes:

## **A. Infección por Virus Papiloma Humano**

Quizá ningún otro tumor sólido sea tan bien entendido desde la Epidemiología y la Biología molecular como el cáncer cervicouterino. Es bien conocida la relación causal que tiene con la infección por Virus Papiloma Humano, llegando a describirse hasta en un 99% de los casos<sup>52</sup>.

La infección por VPH suele ocurrir una vez iniciada la vida sexual, sin embargo la gran mayoría de estas infecciones son transitorias, debido a los mecanismos inmunológicos normales de una mujer. La regresión de la infección por VPH se ha observado hasta en el 80% de las mujeres<sup>15</sup>. Sin embargo, algunos tipos de VPH mantienen una infección persistente y se asocian al desarrollo de lesiones precancerosas. El mecanismo por el cual el VPH se torna maligno es a través de la acción de sus oncoproteínas E6 y E7, las cuales tienen la capacidad de transformación cuando son integradas a células epiteliales. E6 se une a p53, que es una proteína supresora tumoral, e induce el mecanismo de activación tumoral. E7 se une a la proteína Rb alterando el ciclo normal celular<sup>44</sup>.

Se han descrito alrededor de 80 tipos de Virus Papiloma en seres humanos. Los tipos 16, 18, 31, 33, 39, 51 y 59 han sido asociados con cáncer anogenital. El VPH-16 es el causante de al menos el 50% de los cánceres cervicouterino en el mundo y es el foco de interés en el desarrollo de una vacuna<sup>28</sup>. El VPH-18 también ha sido muy relacionado con este cáncer, especialmente con adenocarcinoma. La aparente menor prevalencia del VPH-18 en lesiones precancerosas ha sugerido su relación con una rápida progresión de lesiones precursoras a cáncer cervicouterino, por lo que podría ser subdiagnosticado en los programas de pesquisa tradicional<sup>10</sup>.

Aunque la distribución geográfica de los tipos de VPH asociados a cáncer no se conoce bien, existe evidencia que la prevalencia sería 3 a 5 veces mayor en países en desarrollo<sup>23</sup>. Si bien, el VPH tipo 16 ha sido el más asociado a cáncer cervicouterino en todos los países, los tipos 39 y 59 se han encontrado casi exclusivamente en Centro y Sur América<sup>35,36</sup>.

Los conocidos estados de progresión de la enfermedad, y los factores virales implicados a nivel molecular, hacen del cáncer cervicouterino un buen modelo para investigar alternativas terapéuticas inmunológicas. Por consiguiente, es muy importante investigar y demostrar cuáles son los tipos de VPH asociados a cáncer prevalentes en nuestra población, información que se obtendrá en una segunda etapa de este estudio. Al contar con información acerca de los tipos cancerígenos podría tener implicancias de magnitud en la pesquisa ginecológica y las medidas sanitarias adoptadas a nivel local.

Generalmente la infección por VPH se asocia con ciertos cofactores que determinan que un porcentaje de infecciones persistentes logre progresar, en algunas mujeres y no en otras, dando lugar a un cáncer<sup>35</sup>.

## **B. Ausencia de Tamizaje**

*Tamizaje* o *Pesquisa* es una técnica utilizada para la detección de una enfermedad en etapas iniciales. Se utiliza idealmente en individuos asintomáticos, a quienes se realiza un examen o procedimiento para detectar la enfermedad incipiente. Desde 1941, el examen Papanicolau (PAP) ha sido utilizado como herramienta de pesquisa en el cáncer cervicouterino<sup>54</sup>.

Se ha descrito que las mujeres en edad fértil, sin PAP, tienen un riesgo 3 veces mayor de presentar la enfermedad que las mujeres con examen al día<sup>20</sup>. Además, la incidencia y mortalidad por cáncer invasor es mucho más alta en mujeres mayores que nunca han sido tamizadas. Entre el 40% a 50% de las mujeres que mueren por cáncer cervicouterino tienen más de 65 años y en algunas poblaciones, con alto riesgo, se ha encontrado hasta un 75% de mujeres mayores de 65 años sin PAP en los últimos 5 años<sup>61</sup>.

La prevención de cáncer cervicouterino, a través de su diagnóstico en etapas tempranas, constituye la herramienta más eficiente para el control de esta enfermedad. Se verá en detalle más adelante.

### **C. Inicio precoz de la vida sexual**

El inicio precoz de las relaciones sexuales se asocia a mayor tasa de infección con VPH e implica aumento del riesgo de un embarazo precoz, que también ha sido considerado factor de riesgo para la enfermedad. Tanto las conductas sexuales riesgosas (promiscuidad, no uso de preservativo) como el estado de mayor vulnerabilidad ocurrido durante el embarazo determinarían mujeres con mayor incidencia de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. Se ha descrito como factor de riesgo la edad menor a 15 años<sup>5,27</sup>, pero pierde su significancia al controlar por la infección de VPH.

### **D. Número de parejas sexuales**

Se ha visto diferencia significativa en el número de parejas sexuales de mujeres con cáncer cervicouterino y mujeres sanas<sup>20</sup>. Esto constituye uno de los mejores

indicadores para estimar la probabilidad de infectarse con VPH en mujeres sin infección<sup>5,10</sup>. Del mismo modo, el mayor número de parejas en el hombre determina mayor probabilidad de infectarse y transmitirlo a una mujer<sup>26</sup>.

### **E. Multiparidad**

El mayor número de embarazos y partos vaginales se ha asociado a mayor prevalencia de cáncer cervicouterino, como consecuencia del comportamiento sexual y probablemente del inicio precoz de este. También se describe un estado de mayor susceptibilidad durante los embarazos, por las alteraciones nutricionales y el efecto hormonal que podría potenciar la infección viral<sup>10</sup>.

En mujeres mexicanas se reportó un riesgo 5 veces mayor para las que tenían más de 12 partos<sup>6</sup>. En otro estudio<sup>10</sup>, mujeres con 6 o más partos tenían 2.5 veces más riesgo de cáncer cervicouterino comparadas con las que tenían 3 o menos.

Sin embargo, también se ha propuesto que sería mayor factor de riesgo la edad del primer embarazo que el número de estos<sup>5</sup>.

### **F. Nivel socioeconómico bajo**

En términos generales, las condiciones de pobreza se han asociado a mayor riesgo de adquirir ciertas enfermedades, entre ellas el cáncer cervicouterino. Las mujeres con menor nivel socioeconómico están más expuestas a varios factores de riesgo descritos para el desarrollo de la enfermedad, como son, el menor acceso a controles de salud (y con ello menor tasa de tamizaje y detección precoz), menor educación y conductas sexuales de mayor riesgo<sup>36</sup>. El estado

nutricional e inmunológico deficiente, asociado a esta condición, también favorece la infección por VPH<sup>36,59</sup>.

### **G. Uso de anticonceptivos hormonales**

El uso de la píldora se asociaría a conductas sexuales de mayor riesgo, probablemente al inicio precoz de relaciones sexuales y al no uso de anticonceptivos de barrera, que protegen de la infección viral. Mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales, por más de 5 años, han tenido riesgo de carcinoma in situ e invasor hasta 3 veces mayor que las no usuarias<sup>34,44</sup>.

Por otro lado, se ha visto menor incidencia de lesiones precancerosas en mujeres que utilizan métodos de barrera, posiblemente por la protección contra enfermedades de transmisión sexual y el efecto antiviral del espermicida.

Sin embargo, resulta difícil establecer el efecto directo de la acción hormonal, ya que generalmente coexisten otros factores confundentes.

### **H. Estado inmunológico deficiente**

Mujeres con estado inmunológico deficiente, como son las infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o sometidas a drogas inmunosupresoras, son más sensibles a la infección de varios tipos de VPH y al desarrollo de cáncer cervicouterino. Se ha descrito una prevalencia de infección con VPH 2 a 4 veces mayor en seropositivas a VIH en relación a las seronegativas. En mujeres sometidas a transplante renal se ha visto una

incidencia 16 veces mayor de lesiones precursoras de cáncer que en inmunocompetentes<sup>10</sup>.

## **I. Consumo de tabaco**

El consumo de tabaco está relacionado con mayor riesgo de cáncer cervicouterino, en general asociado a otros factores de riesgo. La literatura es controversial en este punto, ya que en algunos estudios no se ha demostrado su acción directa y en otros se ha establecido como agente causal<sup>27</sup>. En el estudio de Kjellberg y cols., después de controlar por infección de VPH, fumar aparece como el factor de riesgo ambiental más importante, siendo su efecto dosis dependiente. También se ha visto mayor riesgo en mujeres fumadoras pasivas (expuestas al humo ambiental) en relación a no fumadoras<sup>62</sup>.

La importancia y necesidad de investigar factores de riesgo co-mórbidos, que varían según la zona geográfica, radica en la posibilidad de realizar estrategias de intervención orientadas a disminuir la incidencia del cáncer cervicouterino, a través de controlar sus factores determinantes.

## **2.4 Tamizaje**

El examen citológico de Papanicolau ha sido utilizado como herramienta de tamizaje y ha contribuido a disminuir considerablemente las cifras de cáncer cervicouterino en el mundo<sup>19,29,36,44</sup>, ya sea en programas organizados, como en nuestro país, o bien en consultas espontáneas. El objetivo del tamizaje en esta enfermedad es disminuir la incidencia del cáncer invasivo, utilizándose también

como indicador de resultado. Además de disminuir la mortalidad otorga el beneficio de diagnosticar y poder tratar en forma menos invasiva las etapas tempranas de la enfermedad<sup>18</sup>.

El cáncer cervicouterino tiene la ventaja, en relación a otras enfermedades, de cumplir con los requisitos establecidos para tamizar una enfermedad, esto es, historia natural conocida, método de detección simple y de bajo costo, tratamiento de las lesiones pre-invasoras con un 100% de curación y por otro lado tener un tratamiento de la enfermedad caro, complejo y con una baja sobrevida a 5 años.

A pesar de ser una buena herramienta utilizada como pesquisa, es posible encontrar efectos adversos, como es el grado de ansiedad y costo económico para pacientes diagnosticadas falsamente (+), lo que generalmente está dado por el análisis e interpretación errónea de la citología. Por otro lado, el porcentaje de falsos negativos se ha descrito desde 10 hasta 90%, según las características de la toma de muestra o de la preparación de la placa<sup>58</sup>. En una selección de 4 estudios, metodológicamente correctos en la determinación de las propiedades del PAP, se encontró una sensibilidad entre 30% a 58%<sup>17</sup>.

La sensibilidad y especificidad del examen de PAP es variable según la técnica y análisis utilizado, este ha sido cuestionada por varios autores tratando de perfeccionar el tamizaje con exámenes complementarios que aumentarían la efectividad del tamizaje. El punto de interés y controversia actual es la evaluación de la detección de DNA viral como complemento a la citología tradicional.

Uno de los problemas que tiene la pesquisa es la falta de cobertura de mujeres en mayor riesgo, esto es mujeres sin educación, pobres o de mayor edad sin antecedentes de PAP.

A continuación se describen algunas directrices que debe tener todo programa de pesquisa de cáncer cervicouterino<sup>42</sup> :

### 1. Cuándo empezar el Tamizaje

No existe un consenso internacional de cuál es la edad precisa para comenzar la pesquisa. Para tomar una conducta, sobretodo en países en que existe un programa organizado, se debe tener en cuenta un análisis de costo-efectividad asociado a las implicancias positivas y negativas de la búsqueda de personas enfermas asintomáticas.

Se recomienda comenzar el tamizaje a los 18 años, o cuando la mujer inicie su vida sexual. A pesar de esto, la búsqueda de lesiones precancerosas en etapa muy precoz podría ser innecesario debido a que la gran mayoría de infecciones por VPH en mujeres jóvenes son transitorias, la enfermedad tiene una larga historia en estado pre-invasor y el sobrediagnóstico y sobretratamiento pueden ser muy perjudiciales.

### 2. Cuando terminar el Tamizaje

Los casos de cáncer cervicouterino en mayores de 50 años generalmente corresponden a mujeres que no tuvieron un tamizaje adecuado. La baja incidencia de nuevos casos en mujeres mayores, que no tienen antecedente de enfermedad y que han llevado un control adecuado, permite suspender la búsqueda alrededor de los 65 años, siempre y cuando cumplan con los antecedentes descritos. También se debe considerar que, en mujeres post-menopáusicas no sería bueno repetir el examen, si ha sido negativo, antes de 2 años, ya que el valor predictivo

positivo del examen es bajo y aumenta la posibilidad de encontrar casos falsos(+)<sup>61</sup>.

### 3. Frecuencia de PAP

La relativa baja sensibilidad de un PAP aislado se incrementa con la repetición del examen en un tiempo adecuado. Aunque la sensibilidad aumenta levemente al realizar el examen anualmente en relación a cada 2 o 3 años, se debe hacer un análisis de costo-efectividad para decidir la mejor opción como política para cada país.

En una mujer inmunocompetente que ha tenido varios PAP normales no debería presentar una lesión de alto grado en un lapso de 3 años. El número de PAP normales que se debiera esperar antes de espaciar el examen cada 3 años no está claro. En el caso de mujeres inmunodeprimidas o infectadas con VIH debieran realizarse pesquisa anualmente, luego de 2 PAP normales espaciados por 6 meses.

El programa para detección y control del cáncer cervicouterino en Chile se organizó en 1987, luego de 20 años de trabajo sin superar el 15% de cobertura. Entonces se tomaron medidas y se organizaron actividades con el objetivo de disminuir la tasa de mortalidad y la tasa de incidencia por cáncer invasor a través de detectar la enfermedad en etapas preinvasoras y tratarla oportunamente.

Con las medidas ministeriales adoptadas hace 15 años se ha logrado subir la cobertura, observándose mejoría en los resultados en términos de una mayor

incidencia de cáncer in situ por sobre el cáncer invasor y una declinación de la curva de mortalidad en el último quinquenio<sup>31</sup>.

A pesar de los avances alcanzados los porcentajes de cobertura en la población beneficiaria no son suficientes para un programa exitoso. En el año 2000 se registró una cobertura de 61%<sup>32</sup>, lo que demuestra una brecha importante con la meta de cubrir a más del 80% de las mujeres mayores de 25 años beneficiarias del sistema público de salud.

En el contexto de Latinoamérica y dada la situación socioeconómica de Chile, no es esperable que Chile mantenga tasas de mortalidad elevadas de una enfermedad infecciosa, en gran medida prevenible, como es el VPH. Nuestro país presenta tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino más altas que la mayoría de los países Sudamericanos<sup>48,55</sup>.

Esto demuestra la necesidad de generar políticas de promoción de la salud, con el objeto de que las mujeres asuman su control ginecológico y el PAP como una actitud saludable y de autocuidado.

## **2.5 Promoción y Prevención**

Dadas las características del cáncer cervicouterino, es esperable que las medidas destinadas al control y tratamiento de este sean enfocadas en los grupos de mayor riesgo, con una cobertura aceptable, que se ha estimado en más del 80% de las mujeres sexualmente activas.

Para lograr impactar en la incidencia y mortalidad de este cáncer el principal énfasis debe ponerse en mejorar los sistemas de registro y aumentar la cobertura en las mujeres de alto riesgo. El aumento de la cobertura es factible de realizar a

través del perfeccionamiento de las estrategias de promoción, que permitan a la mayoría de las mujeres asumir el examen periódico de PAP como parte de su autocuidado. También se debe poner énfasis en mujeres de menor nivel socioeconómico, con menor acceso a los servicios de salud y educación.

### **III OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Determinar la prevalencia de lesiones precancerosas cervicouterinas y sus factores de riesgo en una población de mujeres chilenas

#### **Objetivos Específicos**

1. Conocer las características sociodemográficas y antecedentes reproductivos de las mujeres estudiadas
2. Investigar antecedentes de conductas sexuales en estas mujeres y sus parejas
3. Determinar la frecuencia y cantidad de examen Papanicolau realizados en la población estudiada
4. Obtener información acerca del hábito tabáquico en la población estudiada
5. Determinar la correlación entre los factores de riesgo estudiados y la presencia de lesiones cervicales.

### **IV HIPÓTESIS**

La prevalencia de lesiones cervicouterinas en Chile será menor que lo descrito para otros países de América Latina.

La prevalencia de lesiones cervicouterinas será mayor entre las mujeres que concentren los factores de riesgo descritos (por ejemplo, ausencia de screening, mayor número de parejas sexuales, multiparidad, etc.).

## V METODOLOGÍA

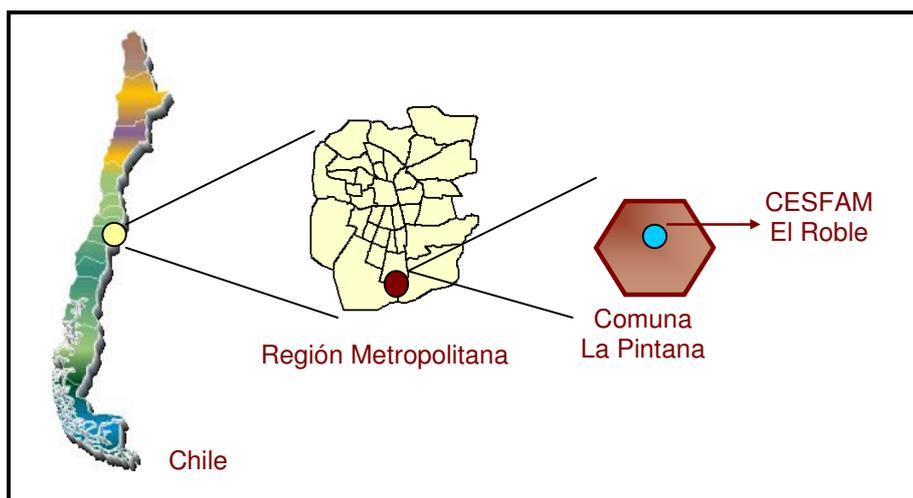
### 5.1 Diseño del estudio

El tipo de estudio es transversal, en una muestra aleatoria y con un nivel de observación individual.

### 5.2 Universo y Muestra

Chile se divide en trece regiones geográficas, una de ellas es la Región Metropolitana, la cual tiene la mayor concentración poblacional del país, además, presenta el más alto crecimiento en cifras absolutas, con un aumento de 14,9% entre el Censo de 1992 y el Censo 2002<sup>30</sup>. El estudio se realizó en la comuna de La Pintana, en el Servicio de Salud Sur-Oriente de la Región Metropolitana. (Figura 1).

**Figura 1: Lugar donde se realizó la selección de mujeres**



La Pintana cuenta con 247.570 habitantes (año 2000), de los cuales 57.776 (23%) son mujeres mayores de 15 años<sup>1</sup>. Es una de las comunas pobres de la región, según la encuesta de caracterización socio económica (CASEN)<sup>30</sup>, el porcentaje de indigentes y pobres es mayor que el de la región y el país. Los indicadores de pobreza señalan un mayor nivel de hacinamiento y menor disposición de electrodomésticos y bienes de consumo. El promedio de años de escolaridad y alfabetismo también son inferiores a la región. El porcentaje de afiliados al Sistema de Salud Público, se estima en 77% versus 53% en la RM. A pesar de esto, el indicador de materialidad y calidad de las viviendas muestra un 80.8% en buenas condiciones, con un indicador de saneamiento bueno en el 89.5% de los casos, levemente superior a la región y el país.

Los índices de mortalidad general, mortalidad infantil y materna en la comuna son similares a los del Servicio de Salud Sur Oriente. Ambos presentan tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino inferiores a las observadas a nivel nacional.

(Tabla 1).

**Tabla 1: Población e indicadores de salud**

	CHILE	SSMSO	LA PINTANA
Población total 2000	15.000.000	1.347.251	247.570
Mortalidad general x 1.000 hab. 1998	5.4	3.7	2.6
Mortalidad infantil x1.000 nac. vivos 1998	10.3	8.6	6.49
Mortalidad materna x 1.000 nac. vivos 1998	0.2	0.2	---
Mortalidad por Cáncer* x 100.000 mujeres 1998	9.72	4.63	5.9

Fuente: INE, MINSAL.  
\*Cáncer cervicouterino

La cobertura de PAP en el SSMSO es levemente inferior a la observada a nivel nacional, con un 58% y 61% respectivamente el año 1999<sup>32</sup>.

El universo establecido para la selección de mujeres fue la población de mujeres cuya vivienda se encontrara en la comuna de La Pintana y estuviera geográficamente relacionada con el Centro De Salud Familiar (CESFAM) El Roble, uno de los seis consultorios de atención primaria de la comuna.

Se definió como vivienda a todo local o recinto habilitado, construido, convertido o dispuesto para el alojamiento permanente de personas. Se entendió por residente a toda persona que tuviera su alojamiento en la vivienda, ya sea perteneciente o no al núcleo familiar.

Para la selección de mujeres se diseñó una muestra poblacional aleatoria y estratificada. La zona geográfica perteneciente al CESFAM El Roble fue dividida en 430 manzanas relativamente homogéneas. A partir de la esquina Nor-Poniente de cada manzana y caminando en dirección oriente se enumeraron las viviendas secuencialmente. La selección se realizó cada tres viviendas, es decir la n° 1, 4, 7, 10, 13, etc. Para seleccionar a la mujer en cada vivienda se utilizó una tabla estratificada por edad, con la cual la encuestadora seguía la secuencia establecida por el investigador. En el **anexo 1** se muestra el instructivo para cada encuestadora. Cada vivienda debía ser visitada en cinco ocasiones, en diferentes días y horarios, antes de proceder al reemplazo.

El tamaño de muestra de 1100 mujeres se estableció de acuerdo al protocolo base de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, la cual coordina un estudio multicéntrico en 22 países sobre Prevalencia de Virus Papiloma Humano. A partir de ese estudio y basado en el mismo protocolo utilizado en nuestro país se seleccionó una muestra aleatoria, multietápica y secuencial de 1247 mujeres,

mayores de 15 años, estratificadas por edad. A las mujeres seleccionadas se les aplicó una encuesta estructurada y se citó al consultorio para la toma de exámenes. El 85% de las mujeres encuestadas y examinables completaron el estudio al asistir a la toma de muestra en el consultorio Tabla 2.

Los estratos de edad que no completaron el N esperado de 100 mujeres se debió a la dificultad de encontrar mujeres con las características requeridas en el tiempo planificado para el trabajo de terreno. En los grupos menores de 25 años, especialmente menores de 19 años no fue posible completar el número esperado de 100 mujeres, porque la mayoría de éstas estudia o trabaja fuera de la casa y además por la necesidad técnica de excluir a las mujeres vírgenes. Entre las mujeres de 15-19 años hubo 29 entrevistadas a las que posteriormente se decidió no tomar examen por ser vírgenes y que no se alcanzó a reemplazar.

Los criterios de exclusión, aparte de la edad menor a 15 años, fueron embarazo en curso, pertenecer al sistema de salud privado (Isapre) y tener incompetencia mental. También se excluyeron las mujeres que no pudieran responder la encuesta o asistir al consultorio para la toma de muestra, ya sea por un impedimento físico o por otras razones personales. Originalmente, la virginidad no fue un criterio de exclusión, sin embargo, el equipo de expertos decidió excluir a este grupo de mujeres dado que manifestó su preocupación por la validez e interpretación de los resultados que se obtendrían en este subgrupo de mujeres. Desde la mitad del proyecto en adelante se decidió excluir a las mujeres con esta característica.

Se seleccionaron mujeres pertenecientes al sistema público de salud (FONASA), las cuales siguieron las normas ministeriales de derivación hospitalaria cuando se encontró un examen PAP positivo.

**Tabla 2: Resumen trabajo en terreno**

<b>Edad</b>	<b>Encuestadas</b>	<b>Encuesta + examen</b>	<b>% de la meta</b>
15-19	104	63	61%
20-24	110	82	75%
25-29	117	91	78%
30-34	119	98	82%
35-39	115	99	86%
40-44	134	121	90%
45-49	108	94	87%
50-54	111	103	93%
55-59	102	90	88%
60-64	99	88	89%
65-99	128	109	85%
<b>Total</b>	<b>1247</b>	<b>1038</b>	<b>83%*</b>

- El porcentaje final de 85% incluye a mujeres que asistieron a su examen y fueron rechazadas por ser virgen.

El promedio de rechazos de mujeres seleccionables fue de 11%. A esto se suma el porcentaje de mujeres que fueron excluidas por presentar alguno de los criterios establecidos para tal condición. En la tabla 3 se detalla el número de mujeres contactadas y la selección final.

En resumen, el 78% de las mujeres contactadas fueron encuestadas, y de estas el 85% asistió al consultorio a la toma de muestra, completando el estudio.

Finalmente se cuenta con una muestra total y completa de 1038 mujeres (94% de la meta propuesta).

**Tabla 3: Descripción de la selección de mujeres por encuestadoras**

Encuestadora	No seleccionables				Seleccionables				Total	% Rechazo*	Encuestas
	Contactadas	Isapre	%	Embarazo	%	D. Mental	%				
1	95	11	12%	3	3%	0	0%	81	22%	63	
2	153	12	8%	2	1%	0	0%	139	6%	130	
3	368	33	9%	15	4%	0	0%	320	11%	280	
4	189	15	8%	4	2%	2	1%	168	14%	144	
5	152	6	4%	3	2%	0	0%	143	4%	134	
6	182	20	11%	2	1%	0	0%	160	17%	131	
7	92	3	3%	0	0%	0	0%	89	6%	85	
8	179	29	16%	2	1%	2	1%	147	15%	125	
10	157	8	5%	2	1%	2	1%	146	12%	127	
<b>Total General</b>	<b>1567</b>	<b>137</b>	<b>9%</b>	<b>31</b>	<b>2%</b>	<b>6</b>	<b>0%</b>	<b>1393</b>	<b>11%</b>	<b>1219**</b>	

\* Porcentaje en relación a las mujeres seleccionables por encuestadora

\*\* 28 encuestas fueron realizadas por una encuestadora que realizó el control de calidad de la muestra

### 5.3 Actividades en terreno

#### A. Consultorio

El CESFAM El Roble fue el centro de referencia para el muestreo y lugar donde se capacitó y entrenó al equipo de terreno. En este equipo participaron 9 encuestadoras, 3 matronas, 1 enfermera-matrona, 2 auxiliares de enfermería y una secretaria. Cada una de las integrantes fue capacitada de acuerdo a su función. El grupo de encuestadoras estuvo formado por pobladoras de La Pintana, algunas de ellas son monitoras de salud de la comuna. La capacitación de este equipo se realizó en dos etapas, primero se trabajó con la encuesta, luego se explicó y entrenó la metodología de selección de viviendas. La secretaria cumplió la función de coordinación con las encuestadoras y manejo del material utilizado.

En la mitad del estudio se incorporó una encuestadora que realizó el control de calidad de las encuestas realizadas.

## **B. Entrevista e Instrumento**

Una vez seleccionada la mujer se realizó una encuesta confidencial y estructurada, a través de la cual se preguntó los siguientes temas:

- I. Información general
- II. Historia reproductiva
- III. Actividad sexual
- IV. Papanicolau
- V. Hábito de fumar
- VI. Alimentación
- VII. Hipertensión arterial
- VIII. Diabetes Mellitus

En las primeras 5 secciones se realizaron preguntas sobre factores de riesgo conocidos para cáncer cervicouterino e infección por VPH (Anexo 2). El instrumento utilizado fue validado por IARC en el estudio internacional de prevalencia de VPH. Para ser aplicado en nuestro país se modificó de acuerdo a la terminología local y se probó en forma piloto las primeras 100 encuestas.

Para aplicar el instrumento se instruyó a las encuestadoras sobre la importancia de mantener la máxima confidencialidad durante y después de la entrevista.

Se realizó un control de calidad al azar, de 5% de las encuestas totales. Las encuestas que presentaron discordancia o que estaban mal contestadas fueron revisadas por cada encuestadora y verificados los resultados.

En el caso de una encuestadora, a quien se detectó error en la selección de una mujer, según la vivienda seleccionada, se le realizó un control de calidad al 5% de las encuestas realizadas por ella. Luego del análisis del control de calidad se descartó que fuese una encuestadora sesgada.

### **C. Toma de muestra**

Cada mujer fue citada al CESFAM El Roble mediante un díptico explicativo, donde se especificaba el día y hora de cita. (Anexo 3). En el consultorio se realizó examen ginecológico y toma de muestras sanguínea y cervical, además se midió presión arterial, peso y estatura.

La muestra sanguínea venosa se tomó del brazo, utilizando Vacutainer<sup>R</sup> y tubos al vacío. Se almacenaron a 4° C hasta ser transportadas al laboratorio de referencia. Para obtener la muestra cervical el equipo de matronas fue capacitado por el Dr. Rodrigo Prado, jefe del Centro de Oncología Preventiva de la Universidad de Chile. En posición ginecológica y utilizando un espéculo estéril, se realizaron dos muestras cervicales. La primera para examen citológico de Papanicolau, utilizando espátula de Ayre (muestra exocervical) y Citobrush. (muestra endocervical). La muestra se colocó en portaobjeto de vidrio y se fijó con spray citofijador. La segunda muestra, para obtención de DNA viral, del mismo modo se realizó con espátula de Ayre, la cual, junto a los instrumentos utilizados para la muestra citológica se diluyó en un tubo de plástico con 20 ml de solución PBS (Phosphate

buffered saline). Luego de la dilución la muestra se almacenó a 4°C, al igual que las muestras sanguíneas.

#### **D. Laboratorio**

Diariamente las muestras fueron transportadas al laboratorio de Citología y Virología de la Universidad de Chile. El laboratorio de Citología es centro de referencia nacional y pertenece a la Red Panamericana de Citología (REDPAC). En este lugar fueron procesadas e informadas las muestras citológicas. Las muestras sanguíneas y cervicales para detección de DNA viral fueron centrifugadas y congeladas para ser enviadas al laboratorio de referencia de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (Dr. Peter Snijders, Holanda), donde serán procesadas e informadas.

En el presente estudio sólo se analizan los resultados de las muestras citológicas.

#### **E. Procesamiento de la información**

La información recolectada a través de la encuesta fue digitada por un equipo de profesionales expertos. Como control de calidad se realizó doble digitación de los datos. Se realizó una base de los resultados obtenidos en la encuesta y en el laboratorio. El análisis estadístico se hizo mediante el programa SPSS 10. Se calcularon razones de disparidad (OR) y sus intervalos de confianza al 95%.

## **F. Limitaciones del estudio**

La validez externa del estudio podría verse limitada al tratarse de una población de bajo nivel socioeconómico. La inferencia de los resultados es aplicable a poblaciones con características demográficas similares, dentro de las cuales se encuentra un alto porcentaje del país.

Por tratarse de un estudio transversal no es posible determinar la direccionalidad de la relación entre variables independientes y dependiente.

## **G. Aspectos éticos**

El protocolo base fue aprobado por el comité de ética de IARC. En nuestro país fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur-Oriente.

Las mujeres seleccionadas firmaron un consentimiento informado que explicaba las características y condiciones de la participación en el estudio (Anexo 4). En el caso de mujeres menores de edad (< 18 años) también debía firmar el apoderado.

Las mujeres con examen físico y/o de laboratorio positivo fueron referidas para su manejo y tratamiento al hospital de atención terciaria adosado al CESFAM El Roble (Hospital Padre Hurtado), de acuerdo a las normas de derivación establecidas por el Ministerio de Salud de Chile.

## VI RESULTADOS

La prevalencia de factores de riesgo y resultados citológicos se analizó en el grupo de mujeres que completó el estudio, en total 1038. Se describen las características de la muestra.

### 6.1 Características Socio-demográficas

La mayoría de las mujeres (75%) se encontraba casada o conviviendo con una pareja al momento de la entrevista. El 22% no tenía más de 4 años de estudios y sólo el 3% tenía educación superior. El 60% de ellas trabajaba o estudiaba fuera de la casa. El 57% de las mujeres refiere haber fumado en su vida, y de éstas el 71% fumaba al momento de la entrevista, esto es, el 40,5% del total era fumadora activa. Tabla 4

**Tabla 4: Características generales de las mujeres encuestadas y examinadas en proyecto Prevalencia de VPH y lesiones precancerosas en Chile.**

Característica	Total mujeres: 1038	
	Número	Porcentaje
<b>Distribución por edad</b>		
< 30 años	236	23
30 a 49 años	412	40
> 49 años	390	38
<b>Estado civil</b>		
Soltera	99	9.5
Casada/Conviviendo	779	75.0
Divorciada/Separada	72	6.9
Viuda	88	8.55
<b>Ocupación</b>		
Profesional/Técnico	37	3.6
Trabajador no profesional	568	54.7
Dueña de casa	408	39.3

Estudiante	13	1.3
Otro	7	0.7
<b>Años de escolaridad</b>		
Sin estudios	44	4.2
1 a 4 años	189	18.2
5 a 8 años	376	36.2
9 a 12 años	401	38.6
Superior	28	2.7
<b>Consumo de tabaco</b>		
SI	591	56.9
NO	447	43.1

## 6.2 Antecedentes sexuales y reproductivos

En el grupo de mujeres estudiadas la Menarquia se presentó, en promedio y moda a los 13 años. El promedio de edad en la primera relación sexual fue 18 años y el 22.3% había iniciado su vida sexual antes de los 15 años. El 60% de las mujeres con actividad sexual refiere haber tenido sólo 1 pareja. Hubo dos trabajadoras sexuales (0,2%) en la muestra. La mitad de las mujeres indica que su pareja ha tenido otras parejas sexuales. El 7% cree que su pareja ha tenido relación con prostitutas. El 4% de las mujeres refiere haber tenido alguna enfermedad de transmisión sexual.

El 5% (49 mujeres) nunca estuvo embarazada, 8 eran vírgenes y fueron muestreadas antes de que se cambiara el criterio de selección. El 96% de las mujeres amamantó a sus hijos. El número de hijos promedio fue de 3, con un máximo de 16 hijos vivos en una mujer. El 33% refiere haber tenido uno o más abortos.

El 88% de las mujeres que tuvieron actividad sexual habían usado algún método anticonceptivo, en este grupo lo más utilizado fue el dispositivo intrauterino (70.6%), seguido de anticonceptivos hormonales (40.5%).Tabla 5

**Tabla 5: Antecedentes sexuales y reproductivos**

<b>Característica</b>	<b>Total mujeres: 1038</b>	
<b>Edad primera relación sexual</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<=11 años	6	1
12-16 años	309	30
17-20 años	479	46
21-25 años	174	17
> 25 años	60	6
<b>Parejas Sexuales</b>		
Una	618	59.5
Dos	306	29.5
Tres	60	5.8
Cuatro y más	45	4.3
<b>Parejas sexuales de la pareja</b>		
Si	522	50.3
No	406	39.1
No sabe	101	9.7
<b>Contacto de la pareja con trabajadoras sexuales</b>		
Si	93	9.0
No	824	79.4
No sabe	121	11.7
<b>Antecedente de alguna ETS*</b>		
NO	997	96.1
SI	41	3.9
<b>Partos</b>		
Ninguno	54	5
1 a 2	426	41
3 a 6	485	47
7 y más	73	7
<b>Cesáreas</b>		
Si	289	29.2
No	700	70.1
<b>Abortos (espontáneos o provocados)</b>		
Ninguno	698	67.2
Uno	211	20.3
Dos y más	129	12.4
<b>Uso anticonceptivos **</b>		
Nunca	123	11.8
Hormonales	420	40.5
De Barrera	87	8.4
Quirúrgicos	134	13
DIU	733	70.6
Otro	71	6.8

\* ETS: enfermedad de transmisión sexual

\*\* Pueden haber sido utilizados más de 1 método, esto explica que el total sea mayor a 100%.

### 6.3 Uso del Papanicolau

El 18% de las mujeres participantes no sabía lo que es un PAP al momento de la entrevista y 220 mujeres (21.2%) nunca se había hecho el examen. La edad promedio en la cual se realizaron el primer PAP fue a los 33 años. La mayoría de las mujeres que se habían realizado el examen lo habían hecho una vez cada 2 o 3 años, sin embargo el 19% de la muestra se realizó el examen menos de una vez cada 6 años. Tabla 6

**Tabla 6: Historia de PAP**

<b>Antecedente</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>N° Pap previos</b>		
Nunca	220	21.2
1 PAP	192	23.5
2-5 PAP	454	55.5
6-10 PAP	110	13.4
>10 PAP	62	7.6
<b>Frecuencia de PAP</b>		
una vez al año	181	22.1
una vez cada 2-3 años	300	36.7
una vez cada 4-5 años	143	17.5
una vez cada 6-10 años	123	15.0
< una vez cada 10 años	71	8.7

#### 6.4 Resultados del examen citológico

En el análisis citológico se detectaron 36 exámenes positivos, lo que representa una prevalencia de 3,5% de la muestra. La prevalencia de lesiones con células escamosas anormales de significado incierto (ASCUS) fue de 2,2%. Tabla 7

Tabla 7: Resultados del examen citológico

Diagnóstico citológico	Número	Porcentaje	
<b>Lesión intraepitelial de bajo grado</b>	8	0,8	} 3,5%
<b>Lesión intraepitelial de alto grado</b>	5	0,5	
<b>ASCUS</b>	23	2,2	
Negativo para células neoplásicas	979	94,3	
Muestra inadecuada	23	2,2	
Muestra satisfactoria	1015	97,8	
Reacción inflamatoria inespec.	458	44,1	
Reacción infla. x tricomonas	37	3,6	
Reacción infla. x Cándida	23	2,2	
Reacción infla. x Actinomices	32	3,1	

## **6.5 Prevalencia de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino**

Con los resultados obtenidos en el examen citológico se calculó la prevalencia estimada de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino en la población de origen (Universo). La prevalencia de citologías positivas (ASCUS y peor) fue de 4.1% y de lesión intraepitelial de bajo grado y peor de 1.9%. Tablas 8 y 9.

Hubo 13 casos con lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) o peor, con una prevalencia en la muestra de 1,3% y de 1,9% en la población de origen. Tabla 9 Las mujeres con LIEBG o peor tienen un promedio de edad de 31 años, el 85% era casada, el 92% tenía más de 4 años de estudios, el promedio de edad de inicio de la vida sexual fue de 16,7 años. El 70% de ellas había tenido dos parejas sexuales (el resto sólo una) y un 46% nunca se había realizado un PAP. El 77% había sido fumadora alguna vez en su vida.

**Tabla 8: Prevalencia PAP anormal (ASCUS y peor) en la muestra y estimación en la población de origen**

Edad	Universo*	Muestra	PAP (+)	Prevalencia en la muestra (a)	Casos estimados en la población de origen (b)
15-19	10.825	63	5	7,9%	859
20-24	9.587	82	7	8,5%	818
25-29	10.266	91	1	1,1%	113
30-34	10.802	98	5	5,1%	551
35-39	10.345	99	3	3,0%	313
40-44	8.150	121	2	1,7%	135
45-49	5.888	94	2	2,1%	125
50-54	4.352	103	2	1,9%	85
55-59	3.323	90	1	1,1%	37
60-64	2.293	88	4	4,5%	104
65-99	3.684	109	4	3,7%	135
<b>Total</b>	<b>79.515</b>	<b>1038</b>	<b>36</b>	<b>3,5%</b>	<b>3.276</b>
<b>Prevalencia estimada (c)</b>					<b>4,1%</b>

\*Mujeres mayores de 15 años pertenecientes a la comuna de La Pintana. Proyección INE, 1999.

(a): Casos divididos por sujetos estudiados

(b): Prevalencia observada en cada grupo de edad de la muestra multiplicada por el total de sujetos de la población de origen en ese grupo de edad.

(c): Total de casos estimados en la población de origen (3.276), divididos por el total de mujeres (79.515).

**Tabla 9: Prevalencia PAP anormal (LIEBG y peor) en la muestra y estimación en la población de origen**

Edad	Universo	Muestra	Pap (+)	Prevalencia en la muestra (a)	Casos estimados en la población de origen (b)
15-19	10825	63	4	6,3%	687
20-24	9587	82	2	2,4%	234
25-29	10.266	91	1	1,1%	113
30-34	10.802	98	1	1,0%	110
35-39	10.345	99	2	2,0%	209
40-44	8.150	121	1	0,8%	67
45-49	5.888	94	0	0,0%	0
50-54	4.352	103	1	1,0%	42
55-59	3.323	90	0	0,0%	0
60-64	2.293	88	0	0,0%	0
65-99	3.684	109	1	0,9%	34
<b>Total</b>	<b>79515</b>	<b>1038</b>	<b>13</b>	<b>1,3%</b>	<b>1497</b>
<b>Prevalencia estimada (c)</b>					<b>1,9%</b>

\*Mujeres mayores de 15 años pertenecientes a la comuna de La Pintana. Proyección INE, 1999.

(a): Casos divididos por sujetos estudiados

(b): Prevalencia observada en cada grupo de edad de la muestra multiplicada por el total de sujetos de la población de origen en ese grupo de edad.

(c): Total de casos estimados en la población de origen (3.276), divididos por el total de mujeres (79.515).

## **6.6 Asociación entre factores de riesgo y PAP (+)**

La tabla 10 muestra la asociación entre los factores de riesgo estudiados y el resultado del examen citológico. En un primer análisis crudo se encontró mayor riesgo de tener una lesión precursora de cáncer cervicouterino con la edad, el número de parejas sexuales, el número de partos y el antecedente de PAP.

Tabla 10: Asociación entre factores de riesgo y resultado PAP (+).

Característica	N° mujeres	PAP (+) N = 36	%	p	OR IC (95%)
<b>Distribución por edad</b>					
< 25 años	166	12	7,2	0.004	2.7 (1.3-5.5)
> 25 años	872	24	2,8		
<b>Estado civil</b>					
Soltera/separada/viuda	259	9	3,5	0.994	
Casada/Conviviendo	779	27	3,5		
<b>Ocupación<sup>1</sup></b>					
Trabajadora profesional y no profesional	605	21	3,5	0.976	
Dueña de casa y otros	428	15	3,5		
<b>Años de escolaridad</b>					
0 a 4° básico	233	7	3	0.660	
> de 4° básico	805	29	3,6		
<b>Edad Primera relación sexual<sup>2</sup></b>					
< 15 años	223	12	5,4	0.084	
>15 años	807	24	3		
<b>Parejas Sexuales<sup>2</sup></b>					
Una	619	10	1,6	0.0001	4.1 (1.9-8.5)
Dos y más	411	26	6,3		
<b>Parejas sexuales de la pareja<sup>2</sup></b>					
SI / no sabe	624	27	4,3	0.070	
No	406	9	2,2		
<b>Contacto de la pareja con trabajadoras sexuales<sup>3</sup></b>					
Si	214	12	5,6	0.450	
No	311	13	4,2		
<b>Partos I</b>					
Ninguno	54	3	5,6	0.389	
Alguno	984	33	3,4		
<b>Partos II<sup>4</sup></b>					
1-2	426	20	4,7	0.041	2 (1.0-4.1)
+ de 2	558	13	2,3		
<b>Abortos (espontáneos o provocados)</b>					
SI	343	12	3,5	0.776	
NO	695	24	3,5		
<b>Uso anticonceptivos I<sup>5</sup></b>					
Nunca	67	4	6	0.525	
Alguno	1451	63	4,3		
<b>Uso anticonceptivos II<sup>5</sup></b>					
Hormonales	423	22	5,2	0.303	
Otros	1028	41	4		
<b>Pap previo</b>					
SI	820	21	2,6	0.001	2.8 (1.4-5.5)
NO	218	15	6,9		
<b>Frecuencia de PAP<sup>6</sup></b>					
hasta c/3 años	483	15	3,1	0.237	
> c/3 años	337	6	1,8		
<b>Consumo de tabaco</b>					
SI	591	26	4,4	0.059	
NO	447	10	2,2		

1. 5 mujeres no contestaron
2. 8 mujeres no habían tenido parejas sexuales (virgen)
3. Pregunta contestada sólo por las mujeres que afirmaron que sus parejas habían tenido relaciones con otras mujeres. 99 mujeres contestaron no se en la pregunta anterior.
4. Número total en relación a mujeres que habían tenido algún parto
5. Número total corresponde a uso "alguna vez" de cualquiera de los anticonceptivos preguntados, por tanto una mujer puede haber usado más de un método.
6. Número total en relación a mujeres que si tenían PAP previo

Los factores de riesgo que tuvieron significancia al 20% ( $p < 0.2$ ) se incorporaron en un modelo para análisis multivariado, estos fueron la edad, el número de parejas sexuales, el número de partos, consumo de tabaco, parejas sexuales de la pareja, antecedente de PAP y la edad de la primera relación sexual. Para evitar la confusión de la variable edad categorizada en mayor o menor de 25 años se utilizó la edad continua, a partir de los 15 años.

Al controlar por el resto de las variables se encontró significativo el número de parejas sexuales y el no tener screening con PAP.

Incorporando estas variables en un proceso de selección, mediante regresión stepwise, se concluye que el tener 2 o más parejas sexuales y no tener antecedente de screening con PAP son significativos para tener un examen citológico positivo. Tabla 11 y 12.

**Tabla 11: Análisis Multivariado con factores de riesgo para PAP (+)**

<b>Característica</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
Edad	0,735	1,0	(0,97- 1,02)
Parejas sexuales de la pareja	0,073	2,23	(0,93- 5,36)
N° partos	0,206	1,76	(0,73- 4,23)
Consumo de tabaco	0,192	1,75	(0,75- 4,08)
Edad primera relación sexual	0,744	0,87	(0,37- 2,02)
<b>Antecedente PAP</b>	<b>0,018</b>	<b>2,69</b>	<b>(1,19- 6,07)</b>
<b>N° parejas sexuales</b>	<b>0,001</b>	<b>3,78</b>	<b>(1,67- 8,55)</b>

**Tabla 12: Factores de riesgo significativos, controlando por la edad**

	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>
Edad	0,279	0,99	(0,97- 1,01)
Antecedente de PAP	0,017	2,54	(1,18- 5,44)
N° parejas sexuales	0,000	4,30	(2,04- 9,07)

## VII CONCLUSIONES

### 7.1 Muestreo

Al comparar la participación de mujeres seleccionadas, con otros estudios que utilizaron una metodología similar<sup>24,50</sup>, se observa que el porcentaje de mujeres que completó el estudio (85%), al asistir a su examen ginecológico, es muy bueno. En Valparaíso, Chile se realizó un estudio en el cual sólo el 54.5% de las personas entrevistadas en su domicilio acudieron al examen en el centro de salud<sup>24</sup>; en Sur-Korea<sup>50</sup>, donde se aplicó el mismo protocolo que en nuestro país para determinar la prevalencia de Virus Papiloma Humano (VPH), el 87% de las mujeres aceptó ser encuestada y de ellas el 63% asistió al consultorio (Mujeres encuestadas x Mujeres con examen= 55% de cumplimiento de las mujeres elegibles). El cumplimiento de mujeres en nuestro país fue 76%. Este alto porcentaje de asistencia se debió, en parte, al trabajo de las monitoras de salud, quienes eran pobladoras de La Pintana. A pesar de existir ciertas dificultades técnicas, dada la inexperiencia, la participación de monitoras como encuestadoras permitió una mejor llegada a las mujeres seleccionadas. En Guanacaste, Costa Rica<sup>21</sup>, la participación fue excepcionalmente alta, con un 93% de cumplimiento, debido a que la metodología utilizada, con incentivos y seguimiento de cada mujer seleccionada, fue distinta gracias al presupuesto disponible para tales efectos.

## **7.2 Lesiones precursoras de cáncer cervicouterino**

La prevalencia de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino (ASCUS y peor) en las mujeres examinadas (3,5%) es similar a lo descrito en Sao Paulo, Brasil (3.9%)<sup>16</sup>, e inferior a lo descrito en la provincia de Guanacaste, Costa Rica (6.3%)<sup>21</sup>. La diferencia entre La Pintana y Guanacaste es consistente con las tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino en cada uno de estos lugares<sup>1,21</sup>. El resultado encontrado en nuestro país concuerda con la información registrada en el Laboratorio de Citología de Referencia nacional, en el Centro de Oncología Preventiva de la Universidad de Chile (R. Prado, comunicación personal). La semejanza de nuestro estudio con los datos del Laboratorio de Referencia Nacional permite inferir estos resultados a poblaciones mayores, controlando otras variables confusoras.

Fuera de los países mencionados, no existen otros estudios en Latinoamérica realizados en forma aleatoria y poblacional, que permitan comparar la prevalencia de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino con nuestros resultados, por esto no es posible concluir que Chile presenta una tasa de prevalencia menor a la de otros países de América Latina.

La proporción ASCUS : LIE de 1,7 (1,7 veces mayor frecuencia de ASCUS que LIE) es similar a lo descrito en Estados Unidos<sup>13</sup>. Estos resultados validan la calidad del estudio citológico realizado en Chile. Por otra parte, el diagnóstico de ASCUS puede ser utilizado como herramienta de seguimiento, ya que al calificar un frotis de esta manera favorece que esas mujeres se mantengan en control y realicen un nuevo PAP en un plazo no mayor de un año, ayudando a clarificar el

diagnóstico. Podría ser considerado como una estrategia para disminuir los errores, aumentando la sensibilidad del examen.

### **7.3 Factores de riesgo**

El menor nivel socioeconómico y educacional de la población estudiada, en relación a los indicadores de la Región Metropolitana y del país<sup>30</sup>, permite explicar que las mujeres examinadas eran principalmente trabajadoras no profesionales y dueñas de casa (94%).

El porcentaje de mujeres fumadoras (57%) fue considerablemente mayor al encontrado en Costa Rica (11%)<sup>21</sup>, Sur Korea (7.3%)<sup>50</sup> y Perú (2.6%) (C.Ferreccio, comunicación personal), lo que es esperable por la tasa de prevalencia global de tabaquismo en Chile<sup>39</sup>.

Las mujeres que habían tenido más de una pareja sexual (40%) fueron más que en Sur Korea (17%)<sup>50</sup>, pero similar a Brasil (56%)<sup>16</sup> y Costa Rica (46%)<sup>21</sup>. Este factor de riesgo resultó tener una importante y significativa asociación con la presencia de un PAP (+), incluso después de controlar por edad, número de partos, consumo de tabaco, promiscuidad de la pareja y edad de la primera relación sexual.

La edad promedio de inicio de las relaciones sexuales no es distinto a lo descrito en otras publicaciones. El número de partos se concentró en uno o dos (41%), mostrando una tasa de natalidad inferior a los países latinos y asiáticos donde se habían realizado estudios similares.

Un importante factor de riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas fue la ausencia de tamizaje con examen de Papanicolau, mayor al encontrado en Brasil (5.2%) y Costa Rica (12.2%). El 21.2% de las mujeres no se había realizado nunca el examen, sin embargo, al realizar un análisis estratificado por edad, se observa que el 93% de las menores de 25 años nunca se había realizado un PAP en cambio sólo el 9.4% de las mayores de 25 años no se había realizado el examen. Este resultado era esperable si se considera que el programa ministerial de pesquisa de cáncer cervicouterino contempla mujeres entre 25 y 64 años<sup>31</sup>. En el análisis multivariado la Razón de Disparidad de no haberse realizado un PAP fue 2.5 (IC= 1.2-5.4), lo que permite concluir que fue un factor de riesgo significativo, aún después de ajustar por edad, número de partos, consumo de tabaco, promiscuidad de la pareja y edad de la primera relación sexual.

De las mujeres que tenían PAP previo en la muestra total, el 59% se lo había realizado con una frecuencia máxima de 3 años, pero el 41% restante se había examinado con una frecuencia de 4 años o más, lo que potencialmente las expone a un mayor riesgo que el resto de las mujeres con examen. En las mujeres que tuvieron PAP positivo, el 46% nunca se había realizado el examen; de las que lo habían realizado el 57% lo había hecho con una frecuencia mayor a 4 años, por tanto el 77% de las mujeres con LIEBG o LIEAG tenía el factor de riesgo ausencia o falta de tamizaje para tener un examen PAP (+).

#### **7.4 Actividades de promoción del examen Papanicolau**

Para que el programa de pesquisa sea exitoso es fundamental que tenga una buena cobertura y que se ponga énfasis en la calidad de la toma de muestra y el análisis<sup>8</sup>. Se proponen algunas estrategias con el fin de aumentar la cobertura del programa y de esta manera ampliar la protección a un número mayor de mujeres.

1. Educación a los adolescentes sobre la importancia de la infección con VPH y sus consecuencias, así como también de otras enfermedades de transmisión sexual. Debería ser parte de los programas de educación a nivel escolar y universitario.
2. Invitación personal para Tamizaje, con información adecuada y clara a través de trípticos, afiches e información entregada por un profesional de salud entrenado.
3. Invitación general a través de publicidad televisiva y radial.
4. En los consultorios, asignar meses según apellidos y enviar cartas personales el mes anterior para recordar la cita.
5. Educación y promoción de la realización del examen a mujeres que consultan por morbilidad general.
6. Entregar estímulos por aumento de cobertura al equipo de salud, especialmente al grupo de matronas.
7. Institucionalizar el examen sin costo, tanto en el sistema público como en el privado, por ejemplo, a través de un examen preventivo de salud que las Isapres igualmente otorguen a sus afiliados.

8. Considerar la edad de inicio de las relaciones sexuales como un indicador de cuándo establecer el inicio del tamizaje. Si se realiza un enfoque personalizado, en casos donde existen varios factores de riesgo, podría solicitarse un PAP en relación a esta fecha, aumentando la protección en relación al riesgo individual.

Este estudio proporciona información relevante sobre los factores de riesgo prevenibles en una población de bajo nivel socioeconómico. Con estos antecedentes podrán desarrollarse estrategias de intervención comunitaria y aportar a la planificación de políticas públicas en el programa de pesquisa y control del cáncer cervicouterino.

## VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anuario del Instituto Nacional de Estadística. 1998. Chile.
2. Anuario de mortalidad del Servicio de Salud Metropolitano Sur-Oriente. 1998. Servicio de Salud Metropolitano Sur-Oriente.
3. Bjorge T. et al. 1994. Cervical Mass screening in Norway- 510,000 smears a year. *Cancer Detect. Prev.* **18** (6): 463-471.
4. Bogaert L.J. 2002. Opportunistic testing of medically underserved women for cervical cancer in south Africa. En: 6<sup>th</sup>. International Symposium on predictive oncology and intervention strategies. 9-12 de Febrero 2002. Paris, Francia.
5. Bosch F.X. et al. 1994. What is relevant in cervical carcinogenesis other than HPV?. Eurogin: Expert Consensus Conference: Screening of Cervical Cancer, For Whom, Why and How?. 2<sup>nd</sup> International Congress of Papillomavirus in Human Pathology. 7 de Abril. Paris, Francia.
6. Castañeda-Lñiguez M.S. et al. 1998. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Pública Mex.* **40**:330-338.
7. Castillo B. et al. 1993. Impacto de la atención de salud en la reducción de la mortalidad por cáncer del cuello uterino en los servicios de salud. *Rev. Chil. Obstet. Gienecol.* **58**(3):231-238.
8. Coleman D.V. 1994. The Dynamics of the cervical screening programme. Eurogin: Expert Consensus Conference: Screening of Cervical Cancer, For Whom, Why and How?. 2<sup>nd</sup> International Congress of Papillomavirus in Human Pathology. 7 de Abril. Paris, Francia.
9. Cortés E. et al. 2001. Papilomavirus Humano. Biología molecular y patogénesis. *Revista Salud Pública y Nutrición* **2**(2):13-21.

10. Cox J.Th. 1995. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillière's Clinical Obstetric and Gynecology*. **9**(1):1-37.
11. Cox J.Th. 1999. Evaluating the rol of HPV testing for women with equivocal Papanicolau test findings. *Jama* **281**(17):1645-1647.
12. Cuzick, J. 2000. Human Papillomavirus Testing for Primary Cervical Cancer Screening. *Jama* **283**(1):108-109.
13. Dvorak K.A. et al. 1999. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses : An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn. Cytopathol.* **21** (4): 292-295.
14. Escudero P. 1996. Infección genital por Virus Papiloma Humano. Aspectos en Clínica Ginecológica. *Rev. Chil. Obstet. Gienecol.* **61**(2):128-131.
15. Evander M et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect. Dis.* **171**(4):1026-1030.
16. Franco E. et al. 1999. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Rev. Panam. Salud Pública* **6**(4):223-233.
17. Giard R. 2001. False-Negative Rate of Cervical Cytology: sense and sensitivity. *Diagn. Cytopathol.* **25**(5): 275-277.
18. Hakama M. 1994. Who should be screened for cervical cancer?. Eurogin: Expert Consensus Conference: Screening of Cervical Cancer, For Whom, Why and How?. 2<sup>nd</sup> International Congress of Papillomavirus in Human Pathology. 7 de Abril. Paris, Francia.
19. Hempling R. 2000. Lesiones preinvasoras del cérvix: diagnóstico y tratamiento. En: Steven Piver (Ed), *Oncología Ginecológica*. Marbán Libros. pp. 85-109.

20. Herrero R. et al. 1992. Screening for Cervical Cancer in Latin America: A case-control study. *Int. J. Epidemiol.* **21**(6):1050-1056.
21. Herrero R. et al. 1997. Diseño y métodos de un estudio de la historia natural de la neoplasia de cuello uterino en la población de una provincia rural de Costa Rica: el proyecto de Guanacaste. *Rev. Panam. Salud Pública* **1** (6):362-375.
22. Ho G. et al. 1998. Natural history of cervicovaginal Papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* **338**: 423-428.
23. International Agency for research on cancer, OMS. 1997. Prevalence Survey of Human Papillomavirus infection and cervical neoplasia. Core Protocol. Version 1.5.
24. Jadue L. et al. 1999. Factores de riesgo para enfermedades no transmisibles: Metodología y resultados globales de la encuesta base del programa CARMEN (conjunto de acciones para reducción multifactorial de las enfermedades no transmisibles). *Rev Med. Chile* **127**(8):1004-1013.
25. Katase K. et al. 1995. Natural History of Cervical Human Papillomavirus Lesions. *Intervirolgy* **38**:192-194.
26. Kjaer S.K. et al. 1996. Human Papillomavirus-The most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer.* **65**: 601-606.
27. Kjellberg L. et al. 2000. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br. J. Cancer* **82**(7):1332-1338.
28. Liaw K.L. 1995. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *Br. J. Cancer* **72**(4):943-945.

29. Manos M. et al. 1999. Identifying women with cervical neoplasia. *Jama* **281**(17): 1605-1610
30. Ministerio de Planificación, Gobierno de Chile. 1998. Encuesta CASEN.
31. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 1998. Orientaciones para la pesquisa y control del cáncer cervicouterino.
32. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2000. Apuntes y material visual otorgado en el VII Taller Nacional del Programa de Cáncer cervicouterino.
33. Monsonogo J. 1994. Spontaneous screening of cervical cancer: Facts and arguments. Eurogin: Expert Consensus Conference: Screening of Cervical Cancer, For Whom, Why and How?. 2<sup>nd</sup> International Congress of Papillomavirus in Human Pathology. 7 de Abril. Paris, Francia.
34. Moreno V. et al. 2002. Effect of oral contraceptive on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection : the IARC multicentric case-control study. *Lancet* **359**:1085-1192.
35. Muñoz N. et al. 1997. Cervical cancer and human papillomavirus: Epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud Pública Mex.* **39**(4):274-282.
36. Nápoles-Springer A. et al. 1996. Risk factors for invasive cervical cancer in Latino women. *J. Med. Syst.* **20**(5):277-293.
37. Ojeda J.M. et al. 1992. Infecciones Genitales por Virus Papiloma. *Rev. Chile. Infect.* **2**:64-70.
38. Ojeda JM. et al. 1992. Detección e identificación de virus Papiloma en muestras cervicales mediante técnicas moleculares. *Rev. Chile. Infect.* **2**:98-102.
39. OPS (1998). La Salud en las Américas. Volumen1. pp.196-202.

40. Salas O. et al. 1991. Carcinoma in situ e infección por Virus Papiloma Humano. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* **56**(3):189-193.
41. Sankaranarayanan R. et al. 2001. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle- income developing countries. *Bull. World Health Organ.* **79**(10):954-962.
42. Sawaya G. et al. 2001. Current approaches to cervical cancer screening. *N. Engl. J. Med.* **344**(21): 1603-1607.
43. Schiffman M. et al. 2000. HPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening. Results From Women in a High-Risk Province of Costa Rica. *Jama* **283**:87-93.
44. Schoell W. et al. 1999. Epidemiology and Biology of Cervical Cancer. *Semin. Surg. Oncol.* **16**:203-211.
45. Sherman ME. et al. 1992. The Bethesda System. A proposal for reporting abnormal cervical smear based on the reproducibility of cytopathologic diagnoses.(Abstract) *Arch. Pathol. Lab. Med.* **116**(11):1155-1158.
46. Sherris J et al. 2000. Prevención del Cáncer Cervical en las comunidades de escasos recursos. *Outlook* **18**(1):1-8.
47. Serra I. et al. 1996. Revisión Epidemiológica en Cáncer cervicouterino. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* **61**(5):365-369.
48. Serra I. et al. 1997. Cáncer cervicouterino, un desafío sin resolver. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* **62**(2):75-85.
49. Serra I. et al. 1998. Auditoría de muertes por cáncer cervicouterino, Servicio de Salud Metropolitano Sur-Oriente, 1995. Análisis preliminar. *Rev. Med. Chile* **126**:1010-1018.

50. Shin H-R. et al. 2002. Prevalence of Human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. HPV Clinical Workshop & 20<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. 4-9 Octubre. Paris, Francia.
51. Solomon D. et. al. 2001. Comparison of three management strategies for patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline results from a randomized trial. *J. Nat. Cancer Inst.* **93**(4):293-299.
52. VPH hoy. Septiembre 2001. Boletín Informativo sobre el virus del Papiloma Humano.
53. Woodman C. et al. 2001. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women : a longitudinal cohort study. *Lancet* **357**(9):1831-1836.
54. Yazigi R. 1998. Cáncer de cuello uterino. En: Arraztoa J. (Ed.) Cáncer Diagnóstico y Tratamiento. Mediterráneo. pp. 145-156.
55. Cervical Cancer: Fighting a Leading Killer in the Americas [en línea]  
<http://www.paho.org>
56. El virus papiloma humano y el cáncer.1998 [en línea]  
[http://cis.nci.nih.gov/fact/3\\_20s.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/3_20s.htm)
57. What you need to know about Cancer of the cervix [en línea]  
[http://cancer.gov/cancer\\_information/doc\\_wyntk.aspx?viewid=1529727f-0309-4f59-aa5f-a17a761f10d9](http://cancer.gov/cancer_information/doc_wyntk.aspx?viewid=1529727f-0309-4f59-aa5f-a17a761f10d9)
58. Why you should be using the Thin Prep Pap Test [en línea]  
<http://www.thinprep.com/85506Prd/prepare.htm>
59. Cáncer y desventajas sociales [en línea] <http://www.psicooncologia.org.htm>
60. Cáncer de cerviz. [en línea] <http://www.papps.org/prevencion/cancer/p107.htm>

61. Cervical cancer : Screening. 2002 [en línea]

[<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/screening/cervical/HealthProfessional>](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/screening/cervical/HealthProfessional)

62. Cervical cancer: Prevention. 2002 [en línea]

[<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention/cervical/HealthProfessional>](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention/cervical/HealthProfessional)