

Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino

Dulce M. Hernández-Hernández,^a Teresa Apresa-García,^b
Rosa Ma. Patlán-Pérez^c

Epidemiological overview of uterine cervical cancer

The World Health Organization (WHO) reported more than 6 million cases of cancer worldwide in women during 2008; 57.2 % of those cases occurred in less developed countries. Cervical cancer (CC) ranks third in the world in all cancers affecting women, with an estimated of 530 000 new cases. CC has multiple causes and it arises by the association of various risk factors. The main factor is related to the human papillomavirus infection (HPV), which acts as a necessary but not sufficient cause. Also, the interaction with other cofactors has an impact on the development and severity of this neoplasm. Survival is related to the timeliness of care and, therefore, to more access to health services. CC is a neoplasm considered a preventable cancer; thus, it is possible to save more than 150 000 lives by 2030 if control measures are applied with opportunity. The aim of this work is to review the CC in different geographical areas and to make an analysis of risk factors related to this neoplasm.

Las enfermedades neoplásicas y en particular el cáncer cervicouterino (CaCU) han sido reconocidas a nivel mundial como un problema de salud pública. Esto ha sido debido a su comportamiento con el devenir del tiempo, ya que en las sociedades actuales ocupan uno de los primeros lugares en frecuencia de morbilidad y mortalidad, en los países llamados desarrollados y en los que están en vías de desarrollo.¹ La infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión cervical, pero solo una fracción de las lesiones precursoras progresan a cáncer invasor. Esto implica que se requiere la presencia de factores adicionales, además del tipo viral, para aumentar las probabilidades de progresión a cáncer invasor.

Epidemiología

El CaCU es el segundo cáncer más frecuente de distribución mundial que se presenta en la población femenina, con una estimación de 530 232 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 86 % (453 531 casos) se presenta en los países en desarrollo. De acuerdo con estimaciones de la OMS en 2008,² la tasa estandarizada a nivel mundial es de 15.2 x 100 mil mujeres, solo por debajo del cáncer de mama (38.9 x 100 mil mujeres). Las tasas con mayor incidencia por CaCU se presentan en las regiones de África, sureste de Asia y las Américas, con intervalo de 30.7, 24.4 y 15.3 x 100 mil mujeres, respectivamente, que comparativamente con otras áreas geográficas de baja frecuencia llegan a ser mayores de 1.7 a 3.4 veces^{1,3} (figura 1). En los países de América Latina el CaCU es el segundo cáncer más común en mujeres. Los países con tasas de incidencia mayores de 30 x 100 mil mujeres son Guyana (44.7), Nicaragua (39.9), Honduras (37.8), El Salvador (37.2 x 100 mil), Bolivia (36.4), Paraguay (35.0), Perú (34.5), Venezuela (31.4) y Guatemala (30.5). Solo Chile y Puerto Rico presentan tasas menores de 15 x 100 mil mujeres (14.4 y 7.5, respectivamente). Los países más desarrollados muestran tendencias

Keywords Palabras clave

Female genital neoplasms	Cáncer cervicouterino
Epidemiology	Epidemiología
Risk Factors	Factores de riesgo

^aDivisión de Mejora a la Gestión de los Servicios de Salud, Coordinación de Políticas en Salud, Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud

^bUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

^cServicio de Ginecología Oncológica, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3A, Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Dulce M. Hernández Hernández
Teléfono: 5726 1700, extensión 15647
Correo electrónico: dulce.hernandez@imss.gob.mx

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 15/05/2015

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en 2008 más de 6 millones de casos de cáncer en mujeres; el 57.2 % de esos casos ocurrió en países menos desarrollados. El cáncer cervicouterino (CaCU) ocupa el tercer lugar de las neoplasias malignas que afectan a la mujer, con un número estimado de 530 000 casos nuevos. El CaCU es multicausal y obedece a la asociación de diferentes factores de riesgo. El principal de ellos es la infección por virus de papiloma humano (VPH), que actúa como una causa necesaria pero no suficiente. Asimismo, la interacción con otros cofac-

tores incide en el desarrollo y la severidad de esta neoplasia. La sobrevida se encuentra relacionada con la oportunidad de atención y por lo tanto con mayor accesibilidad a los servicios de salud. El CaCU es una neoplasia considerada como un cáncer prevenible, así que es factible salvar más de 150 mil vidas para 2030 si las medidas de control se aplican con oportunidad. El objetivo de este trabajo es revisar el comportamiento del CaCU en diferentes ámbitos geográficos, así como realizar un análisis de los factores de riesgo relacionados con esta neoplasia.

Resumen

importantes hacia la disminución en la incidencia de casos. Por ejemplo, Dinamarca, que tenía una tasa de 22.5 x 100 mil en 1975, disminuyó 20 puntos para una tasa reportada de 2.5 x 100 mil mujeres en 2008. Sin embargo, en países con menor desarrollo no es tan evidente esta relación.

Las muertes por CaCU ocupan el tercer lugar de la mortalidad por cáncer en la mujer en el mundo, con un total de 31 712 defunciones,² lo cual representa el 8.22 % de las muertes ocurridas por neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 7.8 x 100 mil mujeres. Las tasas de mortalidad son coincidentes con la incidencia reportada para países en el área de las Américas. Las tasas de mortalidad más elevadas por arriba de 20 x 100 mil mujeres se observaron en Jamaica, Guyana y Nicaragua, mientras que las mas bajas, menores a 7 defunciones x 100 mil

mujeres se reportaron en Uruguay, Chile y Puerto Rico (6.8, 6.6 y 2.8 respectivamente).⁴

En los países en desarrollo la mayor importancia del CaCU se debe a las altas tasas de mortalidad reportadas, las cuales están relacionadas con el diagnóstico tardío en etapas avanzadas de la enfermedad.^{5,6}

En México, de acuerdo con la OMS (2008), la frecuencia de casos nuevos de CaCU fue de 10 186, lo cual representa una tasa estandarizada a nivel mundial de 19.2 x 100 mil mujeres; esto implica un riesgo acumulado de 1.94 x 100 mujeres.¹ El CaCU ocupa el segundo lugar en frecuencia de morbilidad por neoplasias malignas en la mujer, después del cáncer de mama (27.2 x 100 mil mujeres), a diferencia de las mujeres hispanas residentes en Estados Unidos, donde el CaCU ocupa el séptimo lugar de las neoplasias, mientras que el cáncer de mama se mantiene en la primera posición.⁷

Figura 1 Morbilidad y mortalidad por cáncer cervicouterino en las diferentes regiones del mundo

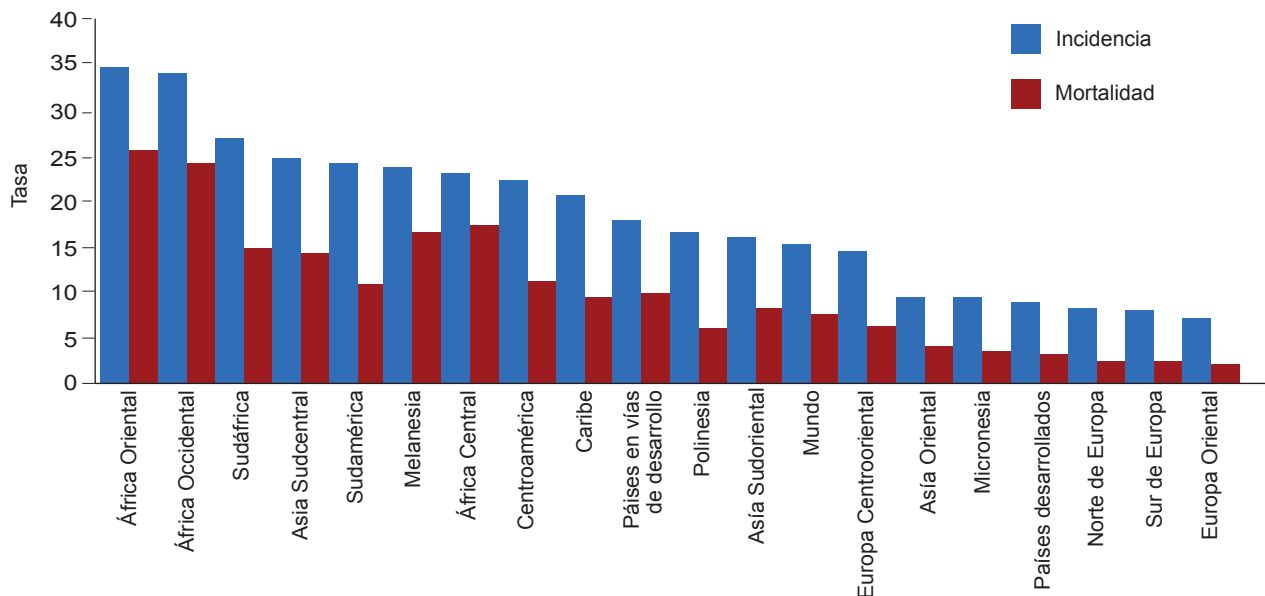
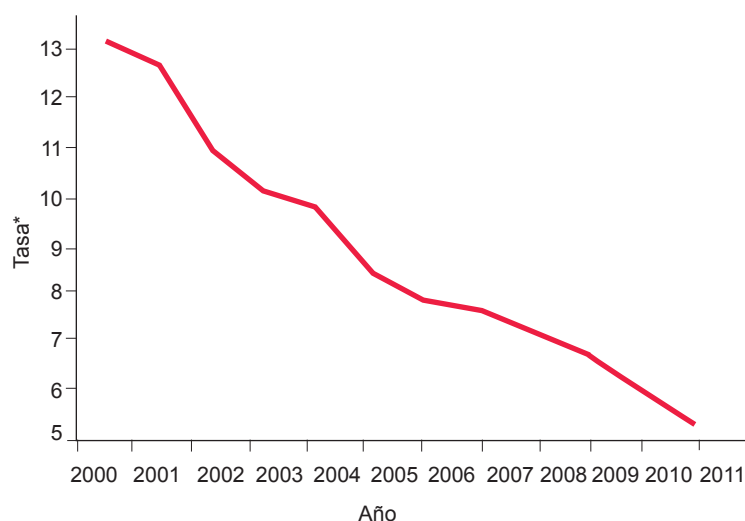


Figura 2 Tendencia de la mortalidad por cáncer cervicouterino en población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, 2000-2011



*Tasa ajustada por edad x 100 000 mujeres derechohabientes de 25 años o más

La tasa de mortalidad en México disminuyó aproximadamente 2.5 % por año en la década de los noventa y aproximadamente 5 % por año en la última década, con un estimado en el 2008 de 9.7 x 100 mil mujeres (5061 defunciones), el cual se considera todavía excesivamente alto.^{3,8} En relación con la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), institución de salud que atiende a cerca de la mitad de la población en México, se reporta que la tendencia de la mortalidad continúa disminuyendo, con una tasa de 13.3 defunciones x 100 mil mujeres en el año 2000 y de 5.3 x 100 mil en el año 2011 (figura 2). De acuerdo con esta información, para el año 2011 los tres estados que presentaron tasas iguales o mayores a 9.0 x 100 mil mujeres derechohabientes fueron Morelos, Tamaulipas y Quintana Roo; la media nacional fue de 5.4 x 100 mil mujeres, y entre los estados con valores mínimos de referencia mundial (< 2.0 x 100 mil) estaban Baja California Sur y Durango (figura 3).⁹

Historia natural del cáncer cervicouterino

De acuerdo con la historia natural de CaCU se ha mostrado que está precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio endocervical. Estas lesiones, consideradas como preinvasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de acuerdo con el sistema Bethesda. Desde el punto de vista histológico la clasificación de LEI depende del grado de lesión celular dentro del epitelio y esta clasificación está diseñada para estandarizar el sistema de reporte para la prueba

de Papanicolaou. Se basa en la descripción morfológica de las lesiones, lo cual permite identificar datos que sugieren infección por VPH y las alteraciones celulares relacionadas con el desarrollo del CaCU, las cuales fueron identificadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) y LEI de bajo y alto grado.^{10,11}

En estudios prospectivos se ha reportado que las LEI de bajo grado (LEI-BG) pueden llegar a presentar tasas de regresión espontánea sin tratamiento en más del 60 % de los casos en una mediana de seguimiento de 12 a 18 meses. Y también pueden llegar a alcanzar tasas de 91 % a los tres años de seguimiento. Mientras que el riesgo de desarrollar LEI-AG o NIC3 en las mujeres incluidas en estas cohortes fue de 3 a 5 %. Por otro lado en un reporte de metaanálisis de la historia natural del CaCU, realizado con un total de casi 28 mil pacientes, la tasa de progresión reportada en quienes fueron detectadas con LEI-AG a un cáncer invasor posterior a un seguimiento de dos años fue de 1.44 % (0-3.95 %).¹² Algunos autores afirman que transcurren alrededor de diez años en promedio a partir de detectarse alteraciones de bajo grado para que se llegue a presentar un cáncer invasor *in situ*.¹³ Según la edad, el pico de incidencia para NIC3 se ha reportado de 27 hasta 35 años de edad promedio, mientras que para el cáncer invasor se presenta al menos diez años más tarde (con una media de 48 años), lo que hace evidente la progresión de la enfermedad con la edad (figura 4).¹⁴

Factores de riesgo

La gran cantidad de estudios epidemiológicos, moleculares y experimentales realizados en la búsqueda de asociaciones causales ha demostrado que el VPH es el principal agente etiológico del CaCU.¹⁵⁻¹⁶ Los primeros estudios mostraron una relación muy estrecha entre factores sexuales y reproductivos con la presencia de CaCU invasor y lesiones precursoras. Consistente con la etiología infecciosa, un importante efecto ha sido observado en mujeres que refirieron tener múltiples parejas sexuales y mostraron que tenían un exceso de riesgo dos y hasta 10 veces mayor cuando se identificaba un mayor número de parejas (más de 10 parejas). El inicio de la vida sexual antes de los 18 años se asoció con un exceso de riesgo que es entre 1.5 y 5 veces mayor y no mostró una relación lineal; de manera correlacionada, el primer embarazo en menores de esa edad presenta un impacto similar en el riesgo. Asimismo, los embarazos múltiples (más de tres) elevan significativamente el riesgo, aun después de ajustar por otros parámetros sexuales.^{17,18}

Las coinfecciones del VPH con otros agentes infecciosos de transmisión sexual, como *Chlamydia*

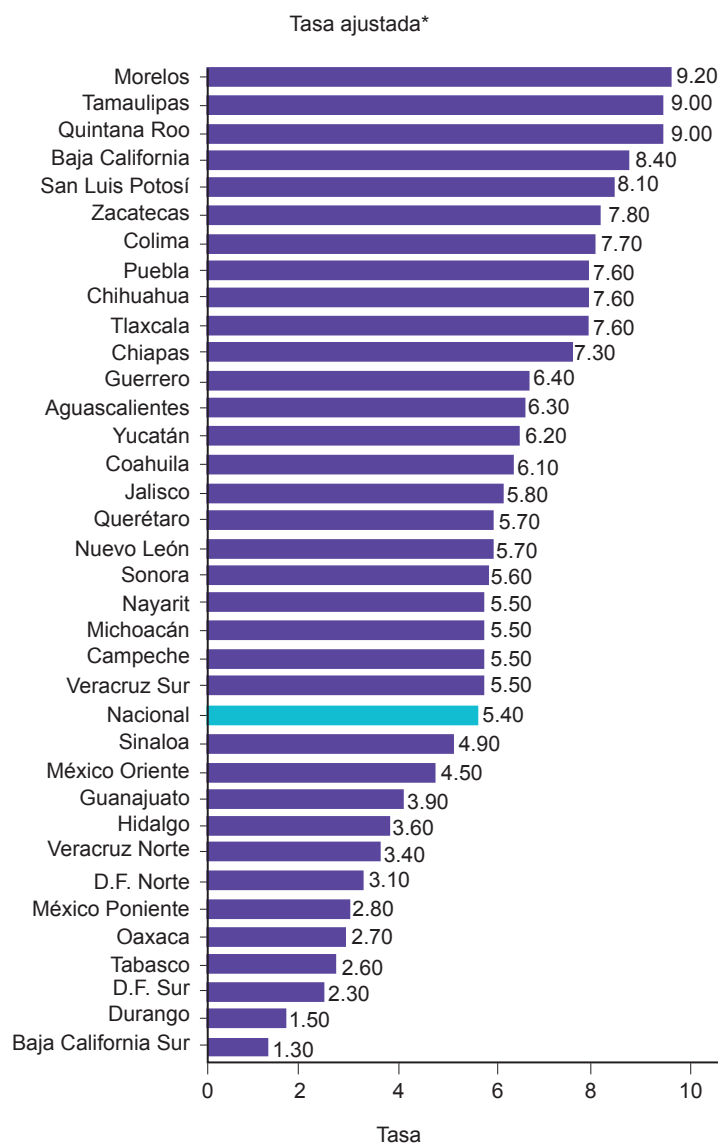
trachomatis, el virus herpes simple tipo 2 (HVS-2) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) posiblemente condicionen un efecto sinérgico que aumente las posibilidades de alteraciones celulares que conducen al desarrollo de una neoplasia. La infección por *Chlamydia trachomatis* y marginalmente el HVS-2 favorecen la entrada y persistencia de múltiples tipos de VPH, lo cual conduce a integración viral, inhibición de apoptosis, sobreexpresión de oncogenes E6/E7 y transformación celular.¹⁹ Sin embargo, a la fecha los mecanismos de integración viral no están totalmente definidos. Recientemente se ha sugerido que el proceso inflamatorio juega un papel importante en el desarrollo de la carcinogénesis y sobre todo la integración viral en el VPH; se sugiere que las especies reactivas de oxígeno generadas durante el proceso inflamatorio pueden provocar rupturas en la cadena de DNA, lo cual permitiría la integración viral.^{20,21}

En mujeres infectadas con HIV la frecuencia de infección por VPH es de alrededor del 50 % y llega hasta el 75 % en edades de 25 a 34 años, casi cuatro veces mayor a la reportada en población sin riesgo. En este grupo de mujeres se observa una mayor frecuencia de infección relacionada con un menor conteo de células CD4 y mayor severidad de lesiones cervicales.²²

Entre las mujeres usuarias de anticonceptivos orales, el riesgo de CaCU aumenta con el incremento en la duración del uso (riesgo relativo —RR— para cinco años o más comparado con no usuarias, 1.9, IC 95 % 1.7-2.1). El riesgo disminuye al mismo nivel de las no usuarias después de 10 años de suspender el uso.²³ En un estudio se observó que las mujeres usuarias de hormonas sexuales esteroideas tienen un efecto interactivo dependiente de un polimorfismo de la haptoglobina, una proteína que actúa en la modulación de la respuesta inmune local en epitelios. Se observó que en las portadoras del alelo 1 de la haptoglobina y usuarias de hormonales esteroideos el RR aumentó seis veces en relación con las no portadoras y las no usuarias.²⁴

El tabaquismo, que es otro agente no infeccioso sino químico, es uno de los factores que se ha estudiado de manera importante en la asociación con el CaCU. Altas concentraciones de los constituyentes del tabaco en el moco cervical y las concentraciones séricas han mostrado una evidencia biológica en el desarrollo del CaCU. Se ha observado que la fracción del DNA en fase-S (como una medida de proliferación) estuvo correlacionada con la cantidad de cigarrillos fumados y el nivel sérico de progesterona.²⁵ En otro estudio realizado en mujeres mexicanas se observó una asociación entre un polimorfismo del CYP1A1 (MspI) con el CaCU, lo cual potenció el efecto tres veces más en mujeres fumadoras cuando se encontraba presente el genotipo C/C, en compara-

Figura 3 Tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino de acuerdo con delegaciones del IMSS, 2011



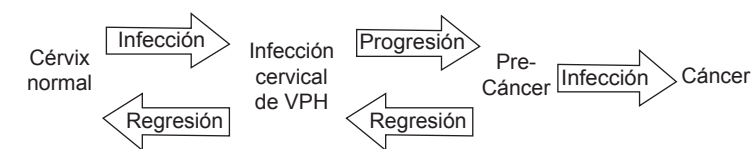
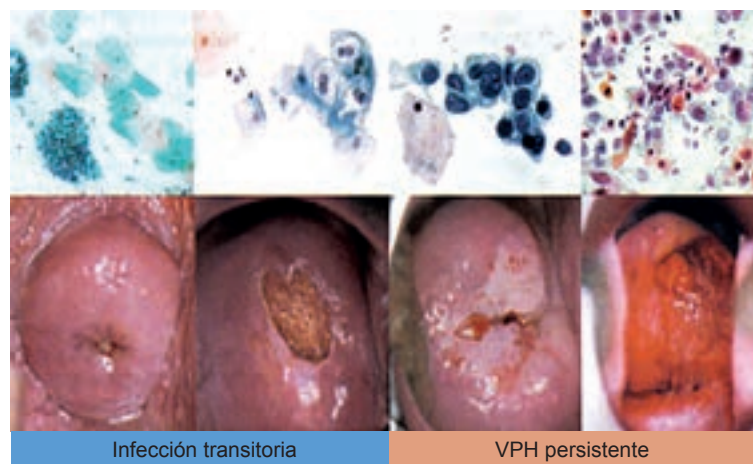
*Tasa ajustada por edad x 100 000 mujeres derechohabientes de 25 años o más

ción con mujeres no fumadoras y sin este genotipo. Las enzimas derivadas del CYP1A1 juegan un papel significativo en la detoxificación de los hidrocarburos aromáticos y las aminas aromáticas presentes en el cigarro.²⁶

Virus de papiloma humano

La infección genital por VPH es considerada como una de las infecciones más frecuentes de transmisión sexual (ETS) en la población mundial, presente sobretudo en mujeres jóvenes, aunque también están ampliamente difundidas entre adultos que han sido sexualmente activos.²⁷ La infección del epitelio escamoso del tracto genital por diferentes tipos de VPH se

Figura 4 Historia natural del cáncer cervicouterino



VPH = virus de papiloma humano

manifiesta en forma clínica, subclínica o latente. La infección clínica por VPH se define como cualquier lesión visible en el epitelio o que causa síntomas. La infección subclínica no causa síntomas y puede diagnosticarse solo con ayuda del colposcopio o microscopio, mientras que la infección latente no se asocia con anomalías del epitelio escamoso y puede ser detectada solo por virología. La historia natural de la infección por VPH demuestra que la resolución espontánea se presenta en el 90 % de mujeres inmunocompetentes en aproximadamente el curso de dos años.¹⁴ La tasa de infección en población femenina se estima en 40 % para mujeres de 20 a 29 años de edad y en población general independiente de la edad se reportan cifras de 13 a 15 %, ^{16,17,27} cifras que exceden por mucho el número de casos de cáncer invasor estimado en menos del 0.01 %. Por otro lado más del 98 % de los casos de cáncer invasor del cérvix uterino están asociados a algún tipo de VPH. Esta es la principal razón por la que se ha establecido que la infección por VPH es una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar un cáncer invasor.¹⁵ Así se han determinado otros factores de riesgo que se asocian tanto a la adquisición de una infección por VPH como a su persistencia, condiciones que favorecen el subsecuente desarrollo de un cáncer invasor. Entre ellos se encuentran los tipos y subtipos virales, entre los que se identifican como los de mayor probabilidad para la persistencia de la infección los VPH 31, 16, 58 y 52. La carga viral, definida como el número de genomas de VPH presentes en las células, ha mostrado una correlación

con la severidad de la enfermedad. Niveles mayores de VPH de alto riesgo fueron detectados en NIC3 y lesiones invasoras, comparados con los presentes en lesiones de bajo grado.²⁸

Los VPH son clasificados en genotipos sobre la base de la secuencia de los ácidos nucleicos que componen su genoma; los genotipos individuales de VPH se definen por tener marcos de lectura abiertos en L1, E6 y E7 que difieran en más del 10 %. Se han detectado más de 170 genotipos de VPH y más de 20 se han detectado en el tracto genital humano.²⁹ Los tipos de VPH que se encuentran con mayor frecuencia en lesiones precursoras y malignas de CaCU son los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, por lo que se ha considerado que su presencia es de alto riesgo para el desarrollo de cáncer invasor. A nivel mundial el VPH 16 es el genotipo más frecuentemente encontrado en el cáncer cervical (50 %; 45-64 %), seguido del VPH 18 (14 %; 6-23.4 %), el VPH 45 (8 %; 3-13.8 %) y el VPH 31 (4.5 %; 1-7.2 %), con variaciones determinadas por diferentes áreas geográficas. En México en un estudio de metaanálisis se reportan las siguientes frecuencias de VPH de acuerdo al tipo de lesión: en cáncer invasor, VPH 16 (63.1 %), VPH 18 (8.6 %), VPH 58 y VPH 31 (5 %); para lesiones intraepiteliales de alto grado (LEIAG): VPH 16 (28.3 %), VPH 58 (12.6 %), VPH 18 (7.4 %) y VPH 33 (6.5 %); para lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEIBG): VPH 16 (13.1 %), VPH 33 (7.4 %), VPH 18 (4.2 %) y VPH 58 (2.6 %); mientras que en mujeres sin lesiones: VPH 16 (3.4 %), VPH 33 (2.1 %), 18 y 58 (1.2 %).³⁰

Las variantes del VPH 16 y VPH 18 han mostrado una distribución diferencial entre la severidad de las lesiones cervicales en CaCU, muy probablemente debido a sus diferencias filogenéticas. En México las variantes de VPH 16 reportadas con mayor frecuencia son VPH 16 var E (58.8 %), VPH 16 var AA-a (32.3 %) y VPH 16 var AA-c (8.8 %). De manera interesante VPH 16 var AA-c a pesar de su baja frecuencia solo fue observada en casos de cáncer invasor.³¹

La infección por VPH genital se debe principalmente a transmisión sexual, como muestran las evidencias referidas anteriormente; sin embargo, se han mostrado otros posibles mecanismos de transmisión en función de las siguientes observaciones: la determinación de altas frecuencias de anticuerpos en niños; la ausencia de asociación de seropositividad a VPH con la actividad sexual; la presencia de ADN-VPH en raspados de cavidad oral en niños y adultos; y el desarrollo de papilomatosis respiratoria recurrente en niños expuestos a VPH 6 u 11 durante el nacimiento.³²

Cuadro I Factores de riesgo para infección por VPH y CaCU. Medidas preventivas de acuerdo con su potencial de modificación

Factores de riesgo			
Infección por virus de papiloma humano		Cáncer cervicouterino invasor	
Riesgo	Prevención	Riesgo	Prevención
Edad, alta frecuencia en época de mayor actividad sexual	Educación para la salud. Prevención primaria, vacunación	A mayor edad, aumenta la probabilidad de desarrollo (promedio 46 años)	Educación para la salud, apego a programas de detección oportuna
Parejas sexuales, relación directa entre el número y la probabilidad de infección	Educación para la salud	Inicio de relaciones sexuales en menores de 18 años de edad	Educación para la salud en adolescentes
Antecedente de enfermedades de transmisión sexual. Chlamydia tracomatis, herpes virus, otros	Uso de preservativos, evitar relaciones sexuales inseguras	Infección por tipos de VPH oncogénicos, variantes, reinfecciones, coinfecciones y carga viral	Disminución del riesgo de infección
Susceptibilidad inmunológica, VIH y enfermedades por inmunocompromiso	Consejo médico y protección específica	Susceptibilidad inmunológica. Enfermedades asociadas a inmunodepresión	Consejo médico y protección específica
Tabaquismo, disminución de barreras biológicas	Evitar el consumo de tabaco	Susceptibilidad genética. Mayor probabilidad cuando existen antecedentes familiares positivos a cáncer	Consejo médico, protección específica, apego a tamizaje
Embarazo, antecedentes de un número alto de embarazos, aumento del riesgo de infección	Atención prenatal y planificación familiar	Incumplimiento a las acciones de prevención secundaria por tamizaje	Promoción para la salud, medios de comunicación
Factores sociales de marginación, analfabetismo o baja escolaridad	Promoción para la salud	Referencia de pacientes con sospecha de manera oportuna	Vinculación entre niveles de atención
		Barreras de accesibilidad a los servicios de salud	Políticas de salud

VPH = virus de papiloma humano; CaCU = cáncer cervicouterino; VIH = virus de inmunodeficiencia

Riesgo genético

Algunas evidencias epidemiológicas demuestran una predisposición genética al cáncer cervical. Se reporta un exceso de riesgo (RR = 1.83; IC 95 %, 1.77-1.88) de haber padecido cáncer de cérvix en las madres biológicas de mujeres identificadas como casos (CaCU), mientras que para las madres adoptivas el riesgo relativo no fue diferente significativamente de la unidad (1.1, 0.76-1.5). El riesgo relativo para las hermanas biológicas de los casos fue de 1.93 (1.85-2.0), mientras que para las hermanas no biológicas de los casos, el riesgo fue de 1.1 (0.8-1.5), lo cual indica que hay un riesgo elevado significativo para los familiares biológicos de primer grado de mujeres con cáncer cervical.³³

En países en desarrollo, la presencia de cáncer cervical se asocia además con factores relacionados con la pobreza, como la baja escolaridad, el desempleo, la residencia en zonas rurales y la falta de acceso a los servicios de salud.^{17,18,28} En el cuadro I se resumen los principales factores de riesgo para la infección por VPH y el desarrollo de cáncer cervical.

Conclusiones y recomendaciones

El cáncer del cuello uterino es una neoplasia de relevancia en salud pública por la magnitud que presenta en el mundo respecto a la morbilidad y mortalidad, sobre todo si se toma en cuenta su alto potencial de ser prevenible a fin de evitar la mortalidad por esta causa. En algunos países, entre ellos México, se ha observado una tendencia hacia la disminución de la frecuencia del CaCU. La infección por VPH es la principal causa asociada a la presencia de este cáncer, por lo que habrá que reforzar las acciones preventivas que impacten para lograr un menor riesgo de contagio. Los factores sociales y reproductivos influyen de manera preponderante en una mayor probabilidad de infección por VPH. La vacuna profiláctica contra la infección por este virus es una alternativa dirigida hacia algunos tipos virales que puede disminuir el riesgo de infección.

Se ha atribuido como principal causa de mortalidad la inoportunidad en el diagnóstico, entre cuyos factores se identifican, entre otros, las barreras de accesibilidad a la atención médica, los aspectos sociales y culturales que impiden la detección oportuna.

tuna y la solicitud de demanda a los servicios ante los primeros síntomas de la enfermedad. Por lo tanto los servicios de salud deben fortalecer las acciones dirigidas a la educación para la salud, promover la prevención primaria por inmunización y la promoción secundaria a través de la detección oportuna, así como contar con los recursos de atención médica necesarios para atender la demanda en los casos

nuevos identificados que contribuyan a disminuir la mortalidad por esta causa.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Internet]. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years worldwide in 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality world-wide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893-917.
4. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, Forman D. Fifty years of cancer incidence: C15 I-IX. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2918-27. doi: 10.1002/ijc.25517.
5. Brookfield KF, Cheng MC, Lucci J, Fleming LE, Koniaris LG. Disparities in survival among women with invasive cervical cancer. A problem of access to care. *Cancer* 2009;115(1):166-78. doi: 10.1002/cncr.24007.
6. Knaul FM, Bhadelia A, Gralow J, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Meeting the emerging challenge of breast and cervical cancer in low-and middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119 (Suppl 1): S85-8. Epub 2012 Aug 9. PubMed: 2012;11985-8..11985-8.
7. Siegel R, Nishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *Ca Cancer J Clin* 2012;62(5):283-298. doi: 10.3322/caac.21153.
8. Bosetti C, Rodríguez T, Chatenoud L, Bertuccio P, Levi G, Negri E, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in Mexico, 1981-2007. *Eur J Ca Preven* 2011;20(5):355-363. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834653c9.
9. Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Salud Pública, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias, Boletín Epidemiológico, Morbilidad y Mortalidad por enfermedades no transmisibles, 2011. p. 84
10. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262(7):931-4.
11. Solomon F, Davey D, Kurman R. The Bethesda system 2001: terminology for reporting the results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2115-9.
12. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 2):727-35.
13. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic, abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008;35(4):519-536.
14. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl 3):S3:42-51.
15. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et.al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
16. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et.al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):607-15.
17. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007; 23(4):213-27. Texto libre: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850867/>
18. Thulaseedharn JV, Malila N, Hakama M, Esmay PO, Cheriyan M, Swaminathan R, et.al. Socio demographic and reproductive risk factors for cervical cancer - a large prospective cohort study from rural India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(6):2991-5.
19. Paba P, Bonifacio D, Di Bonito L, Ombres D, Favalli C, Syrjänen K, Ciotti M. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways. *Intervirology* 2008;51(4):230-234. Texto libre: <http://www.karger.com/Article/Abstract/156481>
20. Williams VM, Flippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol*. 2011 Jan 1;6(1):45-57.
21. Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani A, Iyer VK, Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia - a pilot study. *Indian J Med Res*. 2013;137(3):533-9. Texto libre: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705662/>
22. Singh DK, Anastos K, Hoover DR, Burk RD, Shi Q, Ngendahayo L, Mutimura E, Castle P. Human papillomavirus infection and cervical cytology in HIV-infected and HIV-uninfected Rwandan women. *J Infect Dis* 2009;199(12):1851-1861. Texto libre: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814215/>
23. International Collaboration of Epidemiological Stud-

- ies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370(95099):1609-1621
24. Bicho MC, Pereira da Silva A, Matos A, Medeiros SR, Diamantino BM. Sex steroid hormones influence the risk for cervical cancer: modulation by haptoglobin genetic polymorphism. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;191(2):85-89.
 25. Helberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer Res* 2005;25(4):3141-3146.
 26. Cedillo-Juárez T, Vallejo M, Fragoso JM, Hernández-Hernández DM, Rodríguez-Pérez JM, Sánchez-García JM, et.al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 MspI polymorphism. *Eur J Cancer* 2007;43(10):1590-1595.
 27. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et.al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 (Suppl 5):F12-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
 28. Hernández HDM, Ornelas-Bernal L, Guido-Jiménez MC, Apresa-García T, Alvarado-Cabrero I, Salcedo-Vargas et.al. Association between High-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women. *Ginecol Oncol* 2003; 90(2):310-317.
 29. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 2013 445(1-2):2-10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023. Epub 2013 May 16.
 30. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, Mendoza-Rodríguez M, Taniguchi-Ponciano K, González-Yebra B, et.al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infect Agent Cancer*. 2012;7(1):34. Texto libre: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586354/>
 31. Lizano M, De la Cruz-Hernandez E, Carrillo-García A, Ponce de Leon-Rosales S, García-Carrancá A, Dueñas-Gonzalez A, et.al. Distribution of HPV-16 and -18 intratypic variants in normal cytology. *Gynecol Oncol* 2006; 102(2):230-5. Texto libre: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825805010656>
 32. Marais DJ, Sampson CC, Urban MI, Sitas F, Williamson AL. The seroprevalence of IgG antibodies to human papillomavirus (HPV) types HPV-16, HPV-18, and HPV-11 capsid-antigens in mothers and their children. *J Med Virol* 2007;79(9):1370-1374.
 33. Hemminki K, Bowang Ch. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1413-1414. Texto libre: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/lookup?view=long&pmid=16835346>