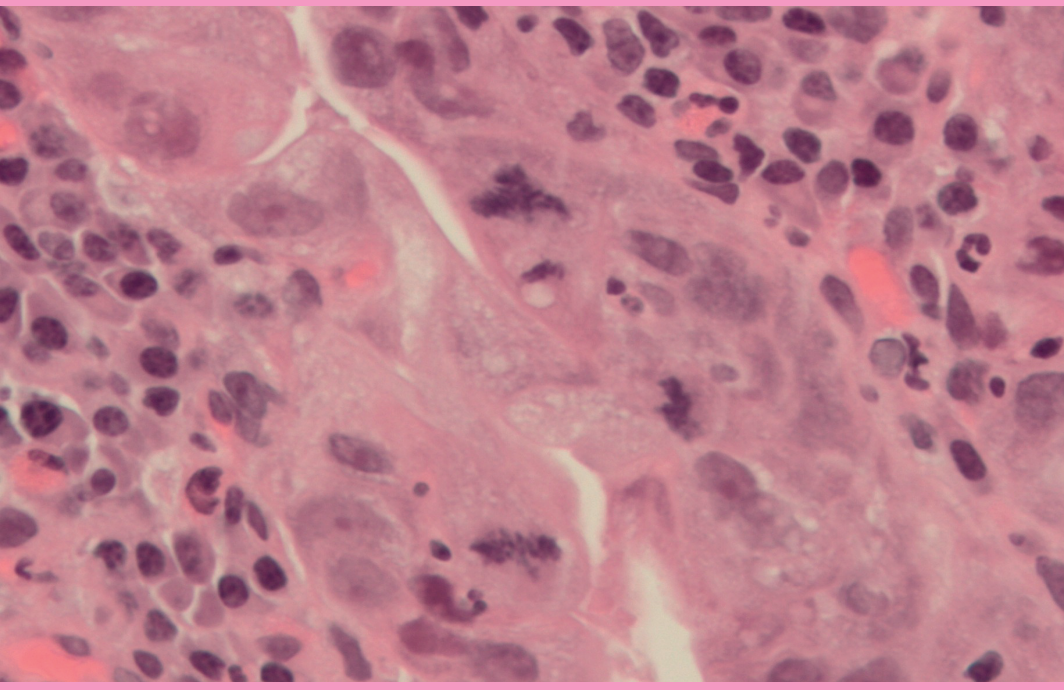


FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE ALTO GRADO

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS OF HIGH DEGREE

Manuel Fernando Galván Meléndez,* Maricela Barragán Fernández**, Roxana Bertha Meléndez Hurtado***



RESUMEN

Introducción

El informe de la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO) reporta que el impacto del cáncer cervicouterino (CaCu) en el mundo es devastador, representando el 5% de las neoplasias en mujeres. Antes de manifestarse, inicia con una lesión precancerosa llamada displasia, pudiendo ser de bajo grado o alto grado y de ahí evolucionar a cáncer invasor, el cual tiene alta mortalidad; en México sigue siendo un problema de salud pública.

Material y métodos

Estudio de casos-controles y observacional en 126 mujeres de 25 a 59 años sin antecedentes de VIH, sexoservidora y/o embarazo; el grupo caso (n=42) con

lesiones intraepiteliales de alto grado y grupo control (n=84) de bajo grado fue hecho por patología, la información se recolectó en un cuestionario estructurado. Se parearon por edad utilizando estadística descriptiva e inferencial en SPSS® v19.

Resultados

La edad para grupo caso fue: 37.6 ± 8.1 y grupo control fue: 37.4 ± 8.1 con $p=0.962$. Los factores de riesgo encontrados para lesiones de alto grado fueron: Inicio de la vida sexual activa (IVSA) ≤ 18 años de edad RM 2.5 (IC95% 1.1-5.7), más de un compañero sexual en la vida RM 4.2 (IC95% 1.9-9.3), antecedente de uso de anticonceptivos RM 5.0 (IC95% 1.1-23.1) y no realizarse el papanicolaou en forma anual RM 2.5 (IC95% 1.1-5.5).

Conclusiones

Los factores de riesgo encontrados para lesiones de alto grado fueron: IVSA ≤ 18 años, más de 1 pareja sexual en la vida, uso de anticonceptivos y no realizarse papanicolaou anualmente, es importante recordar que estos factores de riesgo son modificables al mejorar estrategias en salud pública.

Palabras Clave: Lesiones intraepiteliales, alto grado, bajo grado y factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction

The report of the International Federation of Gynecology-Obstetrics (FIGO) reports that the impact of cervical cancer (CaCu) in the world is devastating, representing 5% of neoplasia in women. Before manifested, it starts with a precancerous lesion called dysplasia, and can be low grade or high grade and then evolve to invasive cancer, which has high mortality; in Mexico is still a public health problem.

Material and methods

Case-control and observational study in 126 women aged 25 to 59 with no history of HIV, sex worker and / or pregnancy; the case group (n = 42) with high-grade intraepithelial lesions and control group (n = 84) with low grade was selected by pathology, information was collected on a structured questionnaire. Were matched for age using descriptive and inferential statistics in SPSS® v19.

Results

The case group age was 37.6 ± 8.1 and

*Médico especialista en Medicina Integrada y Bioestadística. Maestro en Ciencias Médicas. Servicios de Salud de Durango (SSD).

**Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Clínica de Displasias. Hospital General de Durango, SSD.

***Médico cirujano.

Correspondencia: Manuel Fernando Galván Meléndez. Servicios de Salud de Durango, Subdirector de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Calidad en Salud. Av. Cuauhtémoc No. 225 esquina con Paloma. Zona Centro. C.P. 34000. Victoria de Durango, Dgo. Teléfono (618) 817 4469. Correo electrónico: dr.galvan_melendez@yahoo.com.mx

control group: 37.4 ± 8.1 with $p=0.962$. Risk factors found for high-grade lesions were the onset of sexual activity before or equal to 18 years old RM 2.5 (95% CI 1.1-5.7), more than one sexual partner in life OR 4.2 (95% CI 1.9-9.3), history of contraceptive use OR 5.0 (95% CI 1.1-23.1) and not done on an annual Pap RM 2.5 (95% CI 1.1-5.5).

Conclusions

The risk factors found for high-grade lesions were onset of sexual activity before or equal to 18 years, more than one sexual partner in life, contraceptive use and not done an annual Pap done, it is important to remember that these risk factors are modifiable to improve public health strategies.

Keywords: intraepithelial lesions, high-grade, low grade and risk factors.

INTRODUCCIÓN.

El impacto del cáncer cervicouterino (CaCu) en el mundo es devastador, según el informe anual de la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO) representa el 5% de las neoplasias en la mujer.⁽¹⁾ En Estados Unidos de América (EUA), las mujeres hispanas tienen tasas entre 50 y 70% más altas en muerte e incidencia por CaCu en comparación con mujeres blancas no hispanas, y se reporta que las mujeres mexicanas, centroamericanas y sudamericanas presentan el triple en incidencia y mortalidad en comparación con las mujeres de EUA. Esto probablemente se deba a un menor acceso a los servicios de salud.⁽²⁾

Cada año se reportan aproximadamente 500,000 nuevos casos de CaCu y cerca de 250,000 defunciones alrededor del mundo, principalmente en países en vías de desarrollo, como los países de América Latina.⁽³⁾

El CaCu antes de manifestarse como tal, pasa por varias etapas que empieza con una lesión precancerosa llamada displasia, la cual puede ser de bajo grado (NIC I y/o infección por VPH) o alto grado (NIC II, NIC III o Ca in situ) y de ahí evolucionar

a un cáncer invasor, el cual tiene alta mortalidad.⁽⁴⁾

En México la prevalencia de displasia cervical reportada es del 5.46% entre la población femenina de 25 a 59 años de edad, de acuerdo a algunas publicaciones, esta cifra es inferior a la reportada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que es del 7-8%.⁽⁵⁾

La etiología del CaCu es compleja y multifactorial, sin embargo la infección por VPH juega un papel importante,^(2,6,7) principalmente el serotipo 16, 18 y 45 para lesiones malignas. Otros factores se han asociado a la aparición de lesiones precancerosas como son inicio temprano de la vida sexual, multiparidad, infecciones de transmisión sexual (*chlamydia trachomatis*, *neisseria gonorrhoea* y virus del herpes simple-2, solo por mencionar algunos), tratamiento inmunosupresor, nivel económico bajo, tabaquismo, diabetes, mayor índice de masa corporal, uso de anticonceptivos orales, y nivel de educación bajo.^(2,7-10) Otros estudios han reportado que el antecedente familiar en primer grado: abuelas, madre y hermana(s) se han asociado con lesiones intraepiteliales escamosas.⁽¹¹⁾

El problema indica en que el número de mujeres que pueden tener lesiones precursoras (displasias) de CaCu es 2 a 5 veces mayor en comparación con aquellas mujeres con cáncer invasivo, por consiguiente puede haber hasta 7,000,000 de mujeres con algún grado de lesiones intraepiteliales escamosas en la actualidad, las cuales deben de ser identificadas y tratadas.⁽¹²⁾

Las lesiones precancerosas progresan lentamente en el transcurso de varios años, durante esta progresión, el signo de presencia de esta enfermedad es el desprendimiento de células anormales del epitelio del cuello (exfoliación), por ello es ampliamente reconocido que toda mujer sexualmente activa debe de realizarse estudios periódicos de citología exfoliativa⁽¹³⁾ con la finalidad de realizar una detección oportuna de estas lesiones precancerosas y CaCu, para proporcionar

a la usuaria una terapia oportuna y adecuada para esta patología, recordando que este seguimiento y tratamiento puede ser diferente dependiendo del tipo de lesión que se encuentre presente en la mujer.

El objetivo de esta investigación fue evaluar los factores de riesgo ya descritos en la literatura científica para lesiones intraepiteliales escamosas, en mujeres de 25 a 59 años de edad que acuden al servicio de clínica de displasias del Hospital General de Durango y ver qué factores favorecían las lesiones intraepiteliales de alto grado, por ser consideradas las que pueden presentar mayores complicaciones y evolucionar a Ca invasor en forma más temprana.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Estudio de casos-controles y observacional en 126 mujeres de 25 a 59 años de edad sin antecedentes personales de VIH, sexoservidora, y/o embarazo, con algún grado de lesión intraepitelial escamosa de alto o bajo grado (clasificación de Bethesda).

Con previo consentimiento libremente autorizado por las pacientes e informado por el grupo de investigadores, se les realizó citología cervical, colposcopia y biopsia, en la clínica de displasias del Hospital General de Durango.

El grupo caso ($n=42$) fueron las participantes con lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC II, NIC III o Ca in situ) y el grupo control ($n=84$) fueron las participantes con lesiones intraepiteliales de bajo grado (NIC I o infección por VPH). De acuerdo al reporte final de la biopsia por el servicio de patología, la relación caso-control fue 1:2, pareándose por edad.

El grupo de investigadores aplicó un instrumento de recolección de datos a las participantes, el cual comprendió características demográficas, nivel socioeconómico, antecedentes gineco-obstétricos y otros factores de riesgo. Los datos obtenidos se capturaron en Excel® y se analizaron en el paquete estadístico *S.P.S.S® v16*, se utilizó

estadística descriptiva (media-DE), las medias se compararon con *t de student*, la significancia fue con un valor de $p < 0.05$.

Los factores de riesgo se evaluaron con prueba de *ji al cuadrado-Fisher*, el riesgo relativo se evaluó con *Razón de Momios (RM > 1)* con intervalo de confianza al 95% para cada una de las variables de exposición.

Esta investigación se hizo bajo la declaración internacional de Helsinki y a título segundo de aspectos Éticos en Investigación en Seres Humanos en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en México, respetando la confidencialidad y el anonimato de las participantes. La investigación fue revisada y autorizada por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Durango.

RESULTADOS.

En el estudio participaron un total de 126 mujeres con una edad promedio de 37.4 ± 8.0 años y escolaridad de 8.5 ± 3.9 años estudiados; el rango de edad fue de 25 a 59 años, las características de las participantes por grupo caso y control se observan en el cuadro 1.

Los factores de riesgo reproductivo que se encontraron en las participantes fueron: Inicio de la Vida Sexual Activa

Cuadro 1. Características generales de las participantes

Variable	Caso (n=42)	Control (n=84)	RM(IC95%)	sig.
Edad (años).*	37.6±8.1	37.4±8.1		0.962 †
Índice Masa Corporal.	27.6±3.6	26.6±4.3		0.325†
Bajo peso	0	1		
Peso normal	10	37		
Sobrepeso	19	27		
Obesidad	13	19		
Lugar de residencia:**				
Urbano	23	55	0.6 (0.3-1.3)	0.165†
Rural	19	29		
Escolaridad (años de estudio).*	7.7±3.2	8.9±4.2		0.169†
Estado civil:**				
Casada/Unión libre	33	70	0.7 (0.2-1.8)	0.337†
Otra	9	14		
Nivel socioeconómico:				
Malo	2	6		
Regular	16	19		
Bueno	24	59		

*Comparación de medias con t de student para muestras independientes

** Ji-al cuadrado

†No estadísticamente significativo.

(IVSA) antes o igual a los 18 años de edad y tener más de 1 compañero sexual en la vida, encontrándose una RM 2.5 (IC95% 1.1-5.7) y RM 4.2 (IC95% 1.9-9.3) respectivamente para lesiones intraepiteliales de alto grado. Para el resto de las variables estudiadas entre los dos grupos de interés no hubo diferencia. (Ver cuadro 2).

Otros factores de riesgo encontrados para lesiones de alto grado fueron el

antecedente de uso de anticonceptivos RM 5.0 (IC95% 1.1-23.1) y no realizarse el papanicolaou en forma anual RM 2.5 (IC95% 1.1-5.5), para el resto de las variables no se encontró diferencia. (Ver cuadro 3).

DISCUSIÓN.

En la actualidad los conocimientos científicos permiten no solo la detección temprana de lesiones precursoras, sino además establecer el tratamiento oportuno y curativo, sin embargo se debe de tener en cuenta factores de índole social, cultural, económico, institucional y psicológico-conductuales que pueden influir en la aparición, detección, evolución y tratamiento de estas lesiones precancerosas en las mujeres.

El inicio temprano de las relaciones sexuales se ha asociado con el incremento en riesgo de CaCu y lesiones precursoras. Esta relación se ha explicado con base a que la zona de transformación del epitelio cervical, -la más proliferativa durante la pubertad y adolescencia- es susceptible a alteraciones que pueden ser inducidas por agentes transmitidos sexualmente, entre ellos el VPH; esto es congruente con la idea de que la infección por VPH durante la adolescencia tiene una probabilidad

Cuadro 2. Factores de riesgo reproductivos en las participantes.

Variable	Caso (n=42)	Control (n=84)	RM(IC95%)	sig.
Edad de menarca (años).*	12.7±1.5	12.5±1.4		0.202†
IVSA:**				
≤18 años	32	47	2.5 (1.1-5.7)	0.020††
≥19 años	10	37		
Edad primer embarazo. *	18.8±4.2	19.2±4.8		0.352†
Edad primer parto. *	19.1±4.2	19.7±5.4		0.197†
Número de gestas:**				
≥ 4 gestas	17	38	0.8 (0.4-1.7)	0.376†
≤3 gestas	25	46		
Número de partos.*	3.6±1.9	3.8±2.7		0.244†
Antecedentes de abortos:**				
Si	15	32	0.9 (0.4-1.9)	0.476†
No	27	52		
Compañeros sexuales:**				
2 compañeros o más	29	29	4.2 (1.9-9.3)	0.000††
1 compañero	13	55		

*Comparación de medias con t de student para muestras independientes

** Ji-al cuadrado

†No estadísticamente significativo.

††Estadísticamente significativo

Cuadro 3. Otros factores de riesgo estudiados.

Variable	Caso (n=42)	Control (n=84)	RM(IC95%)	sig.
Uso de anticonceptivos: **				
Si	40	67	5.0 (1.1-23.1)	0.017†
No	2	17		
Antecedentes de tabaquismo: **				
Si	12	17	1.5 (0.6-3.7)	0.204††
No	30	67		
Índice tabáquico.*	4.21±21	0.7±6.1		0.011†
Antecedentes de ITS: **				
Si	4	7	1.1 (0.3-4.2)	0.531††
No	38	77		
Edad de primer Papanicolaou.*	26.4±5.9	27.3±7.5		0.209††
Frecuencia de Papanicolaou: **				
Cada 2 años o más	20	22	2.5 (1.1-5.5)	0.014†
Cada año	22	62		
Antecedentes familiares de CaCu: **				
Si	11	21	1.0 (0.4-2.4)	0.524††
No	31	63		

*Comparación de medias con t de student para muestras independientes

** Ji-al cuadrado

†No estadísticamente significativo.

††Estadísticamente significativo

más alta de convertirse en infecciones crónicas implicando un mayor riesgo para lesiones precancerosas.^(1, 4, 5, 14,15)

En esta investigación, el inicio de la vida sexual activa antes o igual a los 18 años de edad fue un riesgo para lesiones escamosas de alto grado.

Estudios señalan que el comportamiento sexual es un cúmulo de factores de riesgo para lesiones precancerosas en el cérvix. Dentro de estos factores se encuentra el número de compañeros sexuales, esto es justificable debido a la exposición de múltiples agentes infecciosos (VPH, *chlamydia trachomatis*, *neisseria gonorrhoea*, *virus del herpes simple-2*) que puede sufrir la zona de transformación epitelial ante estos agentes.^(11,16)

Al concluir la investigación se encontró que aquellas mujeres que tuvieron el antecedentes de dos o más parejas sexuales en la vida fue un factor de riesgo para lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

Diversos estudios epidemiológicos y biomédicos de hace más de 15 años, apoyan la hipótesis de que las hormonas esteroideas facilitan la replicación y persistencia del virus del papiloma humano de alto riesgo (virus esencial para la aparición de lesiones intraepiteliales

escamosas y CaCu). Asimismo, investigaciones científicas relacionan el uso prolongado de anticonceptivos combinados con la presencia de CaCu y lesiones precancerosas. Mc Farlane-Anderson y cols.,⁽¹⁷⁾ reportaron una RM 1.92 (IC95%1.1-3.3) para displasia cervical con uso de anticonceptivos orales. Otros autores como Vessey y cols.,⁽¹⁸⁾ reportaron un riesgo de 6.01 (IC95% 2.5-17.9) con el uso de anticonceptivos por más de 96 meses.

Otro estudio⁽²¹⁾ demostró que el uso de medroxiprogesterona de depósito por más de cinco o diez años aumenta el riesgo para CaCu RR 2.2 (IC95% 1.9-2.4). Sin embargo en el mismo estudio se reporta no haber riesgo para CaCu invasivo con el uso de anticonceptivos inyectables (acetato de medroxiprogesterona) RR1.0 (IC95% 0.8-1.3)

El uso de anticonceptivos hormonales por tiempo prolongado según algunas publicaciones⁽²⁰⁾ se ha asociado como factor de riesgo para la aparición de lesiones precursoras y CaCu. Sin embargo esta información no ha sido constante en múltiples estudios y en la actualidad sigue siendo motivo de controversias, por lo cual se sugiere seguir haciendo investigaciones para esclarecer esta posible asociación

entre uso de anticonceptivos y riesgo para CaCu y lesiones intraepiteliales escamosas. Al concluir esta investigación se encontró una RM 5.0 (IC95% 1.1-23.1) para lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en aquellas mujeres que usaron anticonceptivos hormonales.

La citología cervical fue descrita en 1941 como método de diagnóstico para CaCu, sin embargo pronto demostró que era capaz de identificar las lesiones precancerosas de este cáncer.⁽²²⁾ El fundamento de la técnica está basada en dos conceptos: la diferenciación escamosa de las células y la carcinogénesis; el valor de diagnóstico oportuno de cáncer como prueba de tamizaje radica en el diagnóstico temprano.⁽⁴⁾

El examen de citología exfoliativa permite detectar posibles lesiones precancerosas o CaCu, pero no lleva a un diagnóstico absoluto, el cual requiere una evaluación de muestras del tejido del cuello obtenida por biopsia en aquellas mujeres con alteraciones en la citología cervical, sin embargo es de vital importancia el seguir insistiendo por parte del personal de salud hacia las mujeres con vida sexual activa en la práctica de esta técnica en forma anual.⁽¹³⁾

En este estudio se pudo observar que no realizarse la citología cervical anual se asoció con el diagnóstico de lesiones escamosas de alto grado. Probablemente esto se relaciona con el hecho de que por no realizarse la participante el Papanicolaou en forma anual, la displasia no se detectó en etapas tempranas (Infección por VPH y/o NIC I) y pasó a estadios más avanzados al momento de realizar el Papanicolaou en la investigación (NIC II, NIC III y Ca in situ).

Esto puede indicar que el no realizarse el Papanicolaou en forma anual no es directamente un factor de riesgo para el desarrollo de una displasia de alto grado, pero si puede indicar la importancia de realizarse el examen de citología vaginal en forma anual en toda aquella mujer sexualmente activa para detectar en su caso lesiones de bajo grado en comparación con las lesiones de alto

grado, las cuales pueden llegar a tener mayores complicaciones y evolucionar a Ca invasor en forma más temprana.

CONCLUSIONES.

Los factores de riesgo encontrados en esta investigación que favorecieron las lesiones intraepiteliales de alto grado en las mujeres fueron: inicio de la vida sexual activa antes o igual a los 18 años de edad, tener más de

una pareja sexual durante la vida, el uso de anticonceptivos orales y no realizarse en forma anual el Papanicolaou.

Es importante recordar que la gran mayoría de factores de riesgo para este tipo de lesiones son modificables, por eso es fundamental seguir implementando mejoras en programas de salud pública, con la finalidad de mejorar la condición de salud en este grupo poblacional.

Limitaciones del estudio

Con respecto a la variable “uso de anticonceptivos”, es importante mencionar como algunos autores lo recomiendan⁽¹⁹⁻²¹⁾ considerar el tipo de hormonas, tiempo de uso exacto, edad de la usuaria, co-existencia de infecciones, estadio de infección y tipo de lesión, para considerar esta posible asociación entre estas dos variables.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.-Sánchez HJA, Huerta PMI, Rivera TJA, Rosales PM. Infección por VPH y cáncer cervicouterino. Revista Mexicana Patología Clínica. 2005; 58(4).
- 2.-Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62(5): 283-98.
- 3.-Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, Howell-Jones R, et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. BMJ. 2012; 344:e4168.
- 4.-Rodríguez FM, Lara MGM, López GY. Detección oportuna de cáncer cervicouterino. Revista Mexicana Patología Clínica. 2006; 53(4):229-234.
- 5.-Salas UI, Villalobos EA, Ramírez VBL. Prevalencia de displasia y cáncer cervicouterino y factores asociados en el Hospital Central de Chihuahua, México. CIMEL. 2006; 11(1):145-155.
- 6.-Fraase K, Hart J, Wu H, Pang X, et al. Bk virus as a potential co-factor for HPV in the development of cervical neoplasia. Ann Clin Lab Sci. 2012; 42(2):130-4
- 7.-Mocarska A, Staroslawska E, Zelazowska CI, Losicki M, et al. Epidemiology and risk factors of the cervical squamous cell carcinoma. Pol Merkur Lekarski. 2012; 33(194):101-6.
- 8.-Rebecca S, Charlotte Y and Lesley R. Occupational cancer in Britain female cancers: breast, cervix and ovary. British Journal of Cancer. 2012; 107:S27-S32.
- 9.-Ibfelt E, Kjaer SK, Johansen C, Steding-Jessen M, et al. Socioeconomic position and stage of cervical cancer in Danish women diagnosed 2005 to 2009. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21(5):835-42.
- 10.-Lourenco AV, Fregnani CM, Silva PC, Latorre MR, et al. Why are women with cervical cancer not being diagnosed in preinvasive phase? An analysis of risk factors using a hierarchical model. Int J Gynecol Cancer. 2012; 22(4): 645-53.
- 11.-Aguirre HR, Medina CL, Montoya FH, Sandoval LJJ y col. Factores relacionados con el cáncer cervicouterino en el estado de Nayarit, México. Ginecol Obstet Mex. 2007; 75(6):311-6.
- 12.-Casanova FFJ, Gálvez PAF, Vega BN. Inspección visual con ácido acético: Detección precoz de cáncer cervicouterino en entorno de bajos recursos” Medicentro. 2008; 12(1):111-118.
- 13.-Martínez MFJ. Epidemiología del cáncer del cuello uterino. Medicina Universitaria. 2004; 6(22):39-46.
- 14.-Benítez B.L. Virus del papiloma humano, cáncer de cérvix y las vacunas. Acta Medica Grupo Ángeles. 2006; 4(1):51-55.
- 15.-Hernández MA, Lazcano-Ponce E, Smith SJ, Salmerón CJ, Lorincz A, Arreola E Ch. Prevalencia de Infección del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en estado de Morelos. Salud Pública de México. 2006; 47(6): 423-429.
- 16.-Valderrama MC, Campos FE, Cárcamo CP, García PJ. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2007; 24(3):234-39.
- 17.-McFarlane-Anderson N, Bazuaye P, D. Jackson M, Smikle Mand M Fletcher H. Cervical dysplasia and cancer and the use of hormonal contraceptives in Jamaican women. BMC Women’s Health. 2008; 8:1-6.
- 18.-Vassey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer: findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer. 2006; 95:385-389.
- 19.-Salazar EL, González JL, Calzada L. Influencia del uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo para infección del virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical. Ginecol Obstet Méx. 2005; 73(2): 83-99.
- 20.-Smith SJ, Green J, Berrington DGA, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet. 2003; 361: 1159-67.
- 21.-Castro-Romero JI, Hernández Girón C, Madrid Medina V. La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas. Ginecol Obstet Méx. 2011; 7(2):533-539.
- 22.-Olivares MK, Alonso de Ruiz P. Citología cervical. Hospital General México. 2006; 5(4):94-98.