

FACTORES DE RIESGO PRESENTES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DEL CÉRVIX EN LA CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA (COLOMBIA): ESTUDIO DESCRIPTIVO

LÍA BARRIOS GARCÍA, MD. PATÓLOGA¹, PAOLA ANDREA LECOMPTÉ OSORIO², RODOLFO ALBERTO LEONES CASTILLO², FRANCISCO RAFAEL LÓPEZ CUSTODE²

Recibido para publicación: 04-11-2015 - Versión corregida: 23-03-2016 - Aprobado para publicación: 14-04-2016

Resumen

Objetivo: describir los factores de riesgo presentes en un grupo de pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de cérvix en una entidad de referencia para mujeres del régimen subsidiado en la ciudad de Cartagena entre los años 2007 y 2012. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo. La población de estudio la conformaron pacientes con diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales escamosas, que asistieron a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, de Cartagena (Colombia). La muestra fueron 150 mujeres mayores de 18 años. **Resultados:** el promedio de edad fue 35,5 años, el 62% del grupo estudio se encontró entre los 20 y 39 años. El 78% presentó LIE de bajo grado y el 22% LIE de alto grado. El 74% tuvo dos o más embarazos, 44,1% su primer embarazo fue antes de los 20 años, 64% tuvieron dos o más partos, 94.66% de la población no era fumadora, 4% refirió consumir alcohol regularmente, 54% afirmó haber tenido dos o más compañeros sexuales, 62% inició su vida sexual entre los 16-20 años, 22% usa anticonceptivos hormonales y 38% no utiliza métodos de planificación familiar. **Conclusiones:** la multiparidad, la cantidad de embarazos, la sexarquia temprana, el múltiple número de parejas sexuales y los métodos hormonales de anticoncepción, fueron los factores de riesgo con mayor frecuencia encontrados en las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cerviz en Cartagena.

Palabras clave: cérvix del útero, cáncer de cuello uterino, lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino, neoplasia intraepitelial cervical, factores de riesgo.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 1, Enero-Junio 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Barrios García L.; Lecompté Osorio P.A.; Leones Castillo R.A.; López Custode F.R.

1 Patóloga. Docente-investigadora, Grupo de investigación Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia. lbarriosg@unicartagena.edu.co

2 Estudiante de Medicina. Semillero NEO. Grupo de investigación Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

Barrios-García L, Lecompte-Osorio PA, Leones-Castillo RA, López-Custode FR. Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): estudio descriptivo. Arch Med (Manizales) 2016; 16(1):109-7

Risk factors in patients with cervical squamous intraepithelial lesions in Clínica Maternidad Rafael Calvo in Cartagena (Colombia): descriptive study

Summary

Introduction: the squamous intraepithelial lesions are an indispensable condition for the occurrence of cervical cancer, one of the leading causes of death from gynecological cancer. The aim of this study is to show the risk factors more frequently found in patients with squamous intraepithelial lesions of the cervix in this population. **Materials and methods:** a descriptive study of patients with squamous intraepithelial lesions, who attended the unit of cervical pathology and colposcopy in Clínica Maternidad Rafael Calvo. **Results:** the average age was 35.5 years, 62% of the study group was between 20 and 39 years. 78% had LSIL and 22% HSIL. 74% had two or more pregnancies, 44,1% had their first pregnancy before age 20, 64% had two or more deliveries, 62% the age of first intercourse was between 16-20 years, 54% had two or more sexual partners, 22% use hormonal contraceptives. 94.66% of the population didn't smoke and 78.66% deny alcohol. **Conclusions:** multiparity, early onset of sexual intercourse, multiple sexual partners and use hormonal contraceptives were the factors most frequently found in the population of patients with squamous intraepithelial lesions of the cervix in Cartagena.

Keywords: cervix uteri, cervical cancer, cervical Intraepithelial neoplasms, squamous intraepithelial lesions of the cervix, risk factors.

Introducción

En las últimas décadas los programas de tamización citológica han reducido sustancialmente la incidencia y mortalidad del cáncer cervical en los países desarrollados, sin embargo sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres alrededor del mundo^{1,2}. De acuerdo a los datos y estadísticas recolectadas a nivel mundial se evidencia que al año se producen unos 466.000 nuevos casos, donde el 80% provienen de países en vía de desarrollo,

y mueren aproximadamente 274.000 mujeres, a pesar de ser una enfermedad prevenible³. En Colombia, en el año 2008 se hicieron 4.736 diagnósticos de nuevos casos de cáncer de cuello uterino (CCU) y se registraron 2.154 muertes debido a esta causa, siendo así la primera causa de muerte por cáncer y principal causa de muerte relacionada con la salud sexual y reproductiva⁴.

El cáncer de cuello uterino (CCU) está estrechamente ligado al Virus del Papiloma

Humano (VPH), el cual es el agente responsable de las alteraciones a nivel del epitelio cervical. La infección genital por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente; se calcula que hasta el 80% de mujeres sexualmente activas tendrán contacto en algún momento de su vida con el virus⁵. Además de la infección por VPH que es el principal factor de desarrollo del CCU, hay otros factores demostrados y claramente descritos en la literatura, que contribuyen al desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix y por consiguiente hacen a la mujer más propensa a desarrollar CCU, entre estos factores se encuentran a la edad, la condición sociocultural, la educación en salud, el rol que percibe la mujer de su feminidad, número de embarazos, número de partos vaginales, número de compañeros sexuales, características del compañero sexual, alcoholismo, tabaquismo, sexarquia, planificación hormonal, entre otros.

A pesar de que Colombia alcanzó una cobertura de citología superior al 70%, tras más de quince años de introducir los programas de tamización, no se ha logrado disminuir significativamente la mortalidad por CCU⁶. En Cartagena hay escasa información acerca de las lesiones de alto grado o cáncer cervical, la que es indispensable para organizar campañas de prevención y promoción, así como de diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno, para mejorar el pronóstico de esta patología⁷⁻⁹. La escasa información conduce a una deficiente planificación de programas y servicios, por subestimar los recursos necesarios y no identificar adecuadamente la población con riesgo de padecer cáncer de cuello uterino⁶. En general hay desconocimiento sobre los factores de riesgo con mayor frecuencia asociados a CCU, y sus precursores, en el país, por lo que una investigación que aborda esta temática, que en nuestro medio no ha sido descrita, es importante para contar con datos propios.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo de mayor prevalencia en las pacientes con diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales, que asistieron a la unidad de patología cervical y colposcopia, de la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena.

Materiales y métodos

Diseño de investigación y población de estudio: Este es un estudio descriptivo realizado en mujeres que asistieron a la unidad de patología cervical y colposcopia, de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, Colombia, entre los años 2007 y 2012, con diagnóstico histológico confirmatorio de Lesiones Intraepiteliales Escamosas (LIE) de cérvix. La población se limitó a las pacientes mayores de 18 años. Se excluyeron las que tenían diagnóstico previo de cáncer de cérvix, antecedentes de histerectomía o conización. La entidad “Clínica Maternidad Rafael Calvo E.S.E.”, es un centro de referencia en patología cervical, en la ciudad de Cartagena y la región, que atiende pacientes de estratos socioeconómicos bajos que pertenecen al régimen subsidiado de salud.

Tamaño de la muestra y muestreo: La población la constituyeron mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas que asistieron a la Clínica Maternidad Rafael Calvo entre los años 2007 y 2012. En el periodo de estudio asistieron a colposcopia 2476 mujeres, con una prevalencia de lesiones intraepiteliales cervicales de 50%, un nivel de confianza del 95% y un error de 7,8%. La muestra obtenida es de 158. Dado que se trata de una población finita al ajustar la muestra esta termina siendo de 150. No obstante, es importante tener en cuenta que solo se obtuvo información sobre la edad del primer embarazo en 34 pacientes e información sobre antecedentes familiares en 54 pacientes, por lo tanto en estas dos situaciones estos valores corresponden 100% de la muestra.

Variables analizadas: Se documentaron los datos sobre los antecedentes demográficos, sexuales y reproductivos de dichas mujeres. Las variables de estudio fueron cuantitativas y cualitativas; se subdividieron en: a) Demográficas: edad (agrupada en rangos de 10 años); b) Aspectos clínicos: número de embarazos, edad del primer embarazo, antecedentes familiares de cáncer, resultado de la citología según Bethesda 2001, resultado de biopsia (Clasificación de Richart asimilada al Bethesda 2001), número de partos y c) Aspectos asociados al estilo de vida u otros como tabaquismo, consumo de alcohol, número de compañeros sexuales, edad de inicio de las relaciones sexuales, métodos de planificación (uso de anticonceptivos hormonales).

Detalles de ejecución: En el análisis de la variable donde no se obtuvieron datos se consideró como un 100% el número de pacientes con datos.

Fuente de información: La información se obtuvo a través de la aplicación de un instrumento de recolección de información estructurado.

Análisis estadístico: Los datos fueron almacenados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y fueron analizados en el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Se obtuvieron frecuencias absolutas y frecuencias relativas para las variables medidas en escala nominal, para las variables medidas en escala numérica se calcularon frecuencias y distribuciones porcentuales.

Consideraciones éticas: Las mujeres ingresaron al estudio de forma voluntaria y fue diligenciado un formato de consentimiento informado. Se tuvo en cuenta la privacidad del sujeto y se cumplieron los preceptos de investigación en seres humanos, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. El estudio fue catalogado como una investigación sin riesgo, fue inscrito y aprobado por el comité institucional y carece de conflicto de intereses.

Resultados

El número de mujeres incluidas fue 150 con un promedio de edad de 35,5 años (DE 12,87) y osciló entre 18 y 85 años. Solo 8 mujeres fueron menores de 20 años (5%), y un total de 93 se encontraron entre los 20 y los 39 años de edad, representando el 62% del grupo estudio. (Tabla 1) El 74% de las entrevistadas, refirió haber tenido 2 o más embarazos. (Tabla 2)

Tabla 1. Edad de las pacientes con diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales escamosas, que asistieron a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, de Cartagena (Colombia)

Edad	No.	%
<20	8	5,3
20 – 29	48	32,0
30 – 39	45	30,0
40 – 49	29	19,3
50 – 59	12	8,0
≥ 60	8	5,3
Total	150	100,0
Fuente: autores		

La mayor parte de las mujeres (63,99%) refirieron haber tenido 2 o más partos, con una cifra máxima de 14 partos. (Tabla 2)

El hábito de fumar se encontró presente en 8 mujeres, que representaron el 5,33% del total de la muestra.

Ocho de cada diez mujeres refirieron no consumo de bebidas alcohólicas.

Una de cada dos mujeres afirmó haber tenido un solo compañero sexual y el número máximo de compañeros sexuales presente en el estudio fue de 4.

El 20% de la población estudiada tuvo su primera relación sexual antes de los 16 años. La edad más temprana del inicio de las relaciones sexuales fue a los 12 años. Nueve de cada diez mujeres refirieron la primera relación sexual a los 20 años o antes.

Tabla 2. Aspectos clínicos de las pacientes con diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales escamosas, que asistieron a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, de Cartagena (Colombia)

	No	%
Número de embarazos		
0	17	11,3
1	22	14,6
2 – 3	54	36,0
>3	57	38,0
Edad del primer embarazo		
< 20	15	44,1
20 – 24	17	50
25 – 29	1	3
30 – 34	1	3
>35	0	0,0
No datos	116	-
Total	150	100
Antecedentes familiares de cáncer		
Si	15	27,7
No	39	72,2
No datos	96	-
Total	150	100
Resultado de citología (Clasificación de Bethesda 2001)		
LIEBG	96	79,3
LIEAG	25	20,6
No datos	29	-
Total	150	100
Número de partos		
0	21	14,0
1	33	22,0
2-3	47	31,3
>3	49	32,6
Total	150	100,0
Diagnóstico histológico en biopsia (Richart asimilada al Bethesda 2001)		
LIEBG (NICI)	117	78,0
LIEAG (≥NICII)	33	22,0
Total	150	100,0

Fuente: autores

Tabla 3. Aspectos asociados al estilo de vida de las pacientes con diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales escamosas, que asistieron a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, de Cartagena (Colombia)

	No.	%
Tabaquismo		
Si	8	5,33
No	142	94,6
Consumo de alcohol		
Abstinencia	118	78,6
Ocasional	26	17,3
Regular	6	4,0
Número de compañeros sexuales		
1	69	46,0
2-3	64	42,6
4 o mas	17	11,3
Edad de inicio de las relaciones sexuales (años)		
<16	30	20,0
16-20	102	68,0
21-25	15	10,0
26-30	3	2,0
Método de planificación		
Quirúrgico	42	28,0
Hormonal	33	22,0
De barrera	12	8,0
Natural	6	4,0
No planifica	57	38,0
Total	150	100,0

Fuente: autores

Discusión

El rango etario en el que más prevalecen las lesiones intraepiteliales escamosas es entre los 20 y 39 años. El 88% de la población de estudio tenía 49 años o menos, muy similar al estudio de Torriente *et al*¹⁰ donde el 87% de las pacientes tenían 50 años o menos y el rango etario que más casos presentó fue el de 31 a 40, a diferencia de Nesrin *et al*¹¹, que estudiaron factores de riesgo en 209 pacientes con diagnóstico de cáncer, encontrando que 56% eran mayores de 49 años. Estos resultados

están de acuerdo con lo descrito en la historia natural del cáncer cervical⁵.

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces; a pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH¹². En este estudio, 74% de las pacientes con lesiones pre-malignas del cuello uterino, habían tenido 2 o más embarazos.

Bosch *et al*¹³, demostraron que tener uno o más partos, antes de los 22 años, cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino, en este estudio el 44% de las pacientes tuvo su primer embarazo antes de los 20 años.

En cuanto a los antecedentes familiares de cáncer de cérvix, un 27% de las pacientes del estudio refirieron antecedentes. Algunos autores consideran que se debe exclusivamente a la infección por VPH, sin embargo, la herencia parece influir en la susceptibilidad al virus y en la respuesta inmunológica ante el mismo¹⁴.

La multiparidad es un factor de riesgo para CCU debido a que el embarazo provoca un estado de inmunosupresión, agregado al traumatismo mismo producido durante el parto, aumentan la susceptibilidad del huésped a la infección por VPH¹⁵. Respecto al número de partos, se destaca que el 64% se consideró múltipara y de estas, 43% tuvo 3 o más partos. La alta incidencia de este factor de riesgo también se observa en una investigación realizada en Turquía¹⁰ donde el 61,2% de las pacientes tuvo 3 o más hijos, a diferencia de los estudios cubanos, de Torriente y Franco^{11,16}, donde solo el 12,1% había tenido 3 o más embarazos y 46,7% de las mujeres solo tuvo uno.

La historia natural de las lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix plantea que

cada lesión de alto grado es precedida por una lesión de menor grado, el 10% de las lesiones de bajo grado progresarán a lesiones de alto grado, y un 10% de éstas progresará a carcinoma in situ^{5,17}. La prevalencia de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (NIC I) (78,6%) fue mayor que la de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC II y NIC III) (20,4%), tal como lo han mostrado otros estudios¹⁸⁻²¹.

El tabaquismo se ha considerado un factor de riesgo importante en la aparición de estas lesiones^{22,23}; en el año 2002, Nerín *et al*¹¹ a través de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyeron que el consumo de tabaco, por parte de las mujeres, puede causar cáncer invasivo de cérvix uterino²⁴; así mismo lo demostraron Helberg *et al*²⁵ y Da Fonseca *et al*²⁶, mostrando que su consumo tiene un efecto tóxico sobre el cérvix al disminuir las células de Langerhans, lo que se traduce en inmunosupresión local¹⁷; sin embargo, en la presente investigación el porcentaje de pacientes fumadoras fue bajo (5,33%) comparado con el de otros estudios; Sarduy²⁷ (56,7%) y Milián *et al*²⁰ (38,8%), ambos realizados en Cuba, Collins *et al*²⁸ en Reino Unido (65,25%) y Frega *et al*²⁹ en Roma (47,2%). Por otro lado, Chen *et al*³⁰ reportaron en 2004 en Taiwán que solo el 8,9% de sus pacientes referían consumo de tabaco.

Negaba el consumo de alcohol el 78,6% de la población, un 21,34% refería el consumo ocasional (17,34%) o regular (4%) de este; Sriamporn *et al*³¹ en Tailandia, reportaron que un 63,64% de sus pacientes no consumían alcohol, contra un 36,36% que lo hacía; Frega *et al*²⁹ informaron que solo un 0,4% de sus encuestadas refería el consumo de alcohol.

El número de compañeros sexuales ha sido fuertemente asociado a la aparición de las lesiones intraepiteliales escamosas del cervix; este factor de riesgo se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición

al VPH¹⁷. Sriamporn *et al*³¹ y Milián *et al*²⁰ reportaron que el 8,93% y 12,9% respectivamente, de sus pacientes tenían dos o más compañeros sexuales, lo que debe guardar relación con el grupo estudiado; por otro lado en un trabajo publicado por Sarduy²⁷ el porcentaje de mujeres que refirió haber tenido 2 o más compañeros sexuales fue más elevado (27,3%), igualmente La Vecchia *et al*³² reportaron que 36% de sus pacientes tenía más de un compañero sexual. En el presente estudio, 54% de la población estudiada refirió haber tenido 2 o más parejas sexuales, siendo un porcentaje más elevado que en otros estudios. Se debe tener en cuenta que este dato puede ser no es muy confiable, ya que algunas pacientes pueden ocultar el número de compañeros sexuales por incomodidad hacia el personal de salud, lo que sugiere un sesgo de información. Autores nacionales e internacionales plantean que los múltiples compañeros sexuales son un factor de riesgo asociado al desarrollo del cáncer cervical, lo que coincide con este análisis^{20,33}.

El inicio temprano de las relaciones sexuales es un factor de riesgo, porque además de que generalmente implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, algunos autores han demostrado, que en la adolescencia los tejidos del cervix uterino son más vulnerables a la acción de los carcinógenos¹⁷. En los últimos años existe evidencia, que las relaciones sexuales se comienzan en edades cada vez más tempranas³⁴. La edad promedio de inicio de las relaciones sexuales en las pacientes fue 18,04 años, muy similar a la obtenida por Frega *et al*²⁹ que fue 17 años. El porcentaje de pacientes que inició su vida sexual antes de los 16 años, en el estudio, fue del 20%, Mendoza *et al*¹⁸ realizaron un informe similar (20,9%), a diferencia del estudio de Rostad *et al*³⁵ donde reportaron una cifra de 47% para este rango etario. En un estudio publicado por Barbón *et al*³⁶ el grupo etario que predominó fue de los 16 a los 20 años con un 68%.

Los métodos de planificación han sido uno de los factores más discutidos en la aparición de estas lesiones, el más fuertemente asociado es el uso prolongado de anticonceptivos de tipo hormonal (inyectados u orales)^{17,18,31,37,38}. Un estudio realizado por la IARC, encontró que el uso de anticonceptivos orales durante cinco o diez años o más, incrementaba el riesgo de CCU³⁹. En el presente estudio solo el 22% de las mujeres utilizaba métodos hormonales (inyectados u orales), mientras en un estudio realizado por Sriamporn *et al*³¹ el porcentaje de pacientes que los utilizaba era el doble (47,27%) y Mendoza *et al*¹⁸ reportaron cifras menores (14,2%), para el uso de estos métodos.

Cabe anotar que este estudio encontró que un número importante de las mujeres con lesiones intraepiteliales del cervix (38%) no planificaba, igual a lo reportado por Mendoza *et al*¹⁸ (49,6%) en Tuluá, Colombia, en el año 2012.

El uso de condón, como método de barrera, se ha considerado un factor protector al evitar el contacto entre las superficies infectadas con el VPH y así impedir la transmisión directa⁵. De las mujeres del estudio sólo el 8% utilizaba métodos de barrera, este porcentaje es bajo al compararse con otros estudios^{18,31}. En una investigación hecha en Roma²⁹ la mayoría de pacientes (43,3%) prefería los métodos de barrera, similar a lo reportado en Taiwán donde el 51,1% de éstas utilizaba estos métodos³⁰.

De las pacientes de este estudio 28% había utilizado métodos quirúrgicos de planificación (salpingectomía, vasectomía, etc.), lo cual concuerda con la cifra de del estudio realizado en por Mendoza¹⁸ en Tuluá (28,3%). Finalmente, un escaso porcentaje de las pacientes utilizaba métodos naturales (4%), mientras que Frega²⁹ reportó el uso un poco mayor (13,6%).

La multiparidad, el inicio temprano de las relaciones sexuales, el múltiple número de parejas sexuales, el uso de anticonceptivos hormonales y la no utilización de métodos de barrera para planificación fueron los factores de riesgo mayormente encontrados en la

población de pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix. El tabaquismo, el alcohol y la historia familiar de cáncer, no mostraron alta prevalencia en las pacientes estudiadas.

Esta investigación presenta como limitaciones el ser un estudio de carácter retrospectivo con datos recolectados para otros estudios y la

no inclusión de algunos datos en el instrumento de recolección de información.

Conflictos de interés: Ninguno que declarar.

Fuentes de financiación: Universidad de Cartagena. Vicerrectoría de investigaciones. Plan de fortalecimiento Grupo de investigación Histopatología.

Literatura citada

1. Vesco K, Whitlock E, Eder M, Burda B, Senger C, Lutz K. **Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force.** *Ann Intern Med* 2011; 155:698-705.
2. Kalliala I, Dyba T, Nieminen P. **Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN.** *Int J Cancer* 2010; 126:224-31.
3. Amaya RS, Ceballos CW, Luna JJ, Trujillo LM. **Cuidados, prevención y diagnóstico confiable: Una esperanza de vida.** Bogotá: Liga colombiana contra el cáncer; 2009.
4. Muñoz N, Bravo LE. **Epidemiology of cervical cancer in Colombia.** *Colomb Med* 2012; 43(4):298-304.
5. Rubin E, Strayer DS, Rubin R. **Patología de Rubin: Fundamentos Clinicopatológicos En Medicina.** 4° Ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2008
6. González M, Murillo R, Osorio E, Gamboa O, Ardila, Talito NN, et al. **Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia.** *Rev Colomb Cancerol* 2010; 14:22-8.
7. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005.** Bethesda: National Cancer Institute; 2008
8. López-González OA, Peña-Benítez JA, Paternina-Moguel VA, Pinedo-Ospino LA. **Prevalencia de anomalías citológicas del cuello uterino en pacientes atendidos en el Centro de Atención Primaria (CAP) de la Esperanza, Cartagena – Colombia, de Enero – Diciembre de 2010.** *DUAZARY* 2015; 8(2):143-149.
9. Roncancio E, Dorado F, Retamoso E, Ramos-Clason E. **Características epidemiológicas de las pacientes con lesiones intraepiteliales de cervix en la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena durante los años 2007 a 2008.** *Espiga Científica* 2012; 9(2):17-26
10. Torriente S, Valdés O, Villareal A, Lugo A. **Characterization of a group of patients with cervical intraepithelial neoplasia diagnosed by diathermic loop biopsy.** *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2014; 30(1):42-53.
11. Nesrin R, Nezihe K, Dilek K. **Risk Factors for Cervical Cancer: Results from a Hospital-Based Case-Control Study.** *Int J Hematol Oncol* 2014; 21(3):153-159.
12. Pinho AA, de Mattos MC. **Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero.** *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38:225-31.
13. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. **The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer.** *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.
14. Manrique-Fuentes MG, Salamanca-Ballesteros A, Gallo-Vallejo JL. **Herencia y genética del cáncer ginecológico.** *Clin Invest Gin Obst* 2013; 40(4):167-175.
15. Rodríguez Salva A, Echavarría Aguilera A, Murlá PA, Vázquez González C. **Factores de riesgo del cáncer de cérvix en el municipio del Cerro.** *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1999; 37(1):40-6
16. Franco O, Valladares J., Pérez G. **Neoplasia intraepitelial cervical en un área de salud.** *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2011; 37(2):131-221.
17. Ortiz R, Uribe CJ, Díaz LA, Dangond YR. **Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino.** *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004; 55(2):146-160
18. Mendoza LA, Julieta MJ, Micolta PH, Ramírez A, Cáceres CR, López DV, et al. **Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana.** *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(2):129-136
19. Hernández A, Cardoso P, Mendoza M, Pareta P, Cardoso O. **Comportamiento de algunos factores de riesgos asociados a la aparición del cáncer cervicouterino en un área de salud.** *Rev Arch Med Camagüey* 2003 7(Supl.):0-0.

20. Milián Vega F, Fernández J, Rodríguez R, Rodríguez T. **Estudio de algunos factores epidemiológicos en pacientes con citologías anormales.** *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999; 25(3):181-9.
21. Chávez MM, Quiñones AB. **Neoplasia intraepitelial cervical en mujeres menores de 25 años.** *Revista Finlay* 2012; 2(1):45-49.
22. Haverkos H, Soon G, Steckley A, Pickwoth W. **Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis.** *Biomed Pharmacother* 2003; 57(2):67-77.
23. Steckley S, Pickwoth W, Haverkos H. **Cigarette smoking and cervical cancer: Part II: a geographic variability study.** *Biomed Pharmacother* 2003; 57(2):78-83.
24. Nerín I, Jané M. **Libro blanco sobre mujeres y tabaco. Abordaje con una perspectiva de género.** Zaragoza: Comité para la Prevención del Tabaquismo y Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
25. Helberg D, Nilsson S, Haley NJ. **Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine as serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers.** *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(4):910-3.
26. Da Fonseca R, Bittencourt A, Piato S, Longo MA, Dos Santos RE, Aoki T. **Langerhans' cells and smoking in intraepithelial neoplasia of the cervix.** *Gynecol Oncol* 2006; 102(2):356-360.
27. Sarduy M. **Características clínicas y sociodemográficas en un grupo de mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales cervicales de alto grado.** *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2008; 34(2):0-0.
28. Collins S, Rollason T, Young L, Woodman C. **Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study.** *EJC* 2010; 46:405-411.
29. Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazzze JJ, Fambrini M, Marchionni M, et al. **Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence.** *Cancer Letters* 2003; 196:127-134.
30. Chen TC, Lee JY, Wang SY, Chang CL, Yang YC. **Relevant factors for cervical cancer among young women in Taiwan.** *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2005; 44(2):143-147.
31. Sriamporn A, Maxwell D, Pisani P, Suwanrungruang K, Pengsaa P. **Behavioural risk factors for cervical cancer from a prospective study in KhonKaen, Northeast Thailand.** *Cancer Detect Prev* 2004; 28:334-339.
32. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Fasoli M, Gentile A, Parazzini F, Regallo M. **Sexual factors, venereal diseases and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia.** *Cancer* 1986; 58:935-41.
33. Ministerio de Salud Pública de Cuba. **Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino.** La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2001.
34. Aquino D, Aquino BD, Lugones M, Camacho E. **Las relaciones sexuales y su correspondencia con el cáncer cérvico uterino.** *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1992; 18(2):112-9.
35. Rostad B, Schei B, Da Costa F. **Risk factors for cervical cancer in Mozambican women.** *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80(1):63-5.
36. Barbón A. **Análisis de algunos factores de riesgo de lesiones premalignas de cuello uterino en un área de salud.** *Rev haban cienc méd* 2009; 8(4):0-0.
37. Smith J, Green J, Berrington A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. **Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review.** *Lancet* 2003; 361:1159-67.
38. Frega A, Scardamaglia P, Piazzze J, cerekja A, Pacchiarotti A, Verrico M, et al. **Oral contraceptives and clinical recurrence of human papillomavirus lesions and cervical intraepithelial neoplasia following treatment.** *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100:175-178.
39. Moreno V, Bosch F, Muñoz N, Meijer C, Shah K, Walboomers J, et al. **Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric-casecontrol study.** *Lancet* 2002; 359(9312):1085-1092.

