

ORIGINALES

CANCER DE CUELLO UTERINO EN EXTREMADURA

Alfredo Gimeno Ortiz, Ramona Jiménez Romano y José Ramón Camps Pérez del Bosque.

Junta de Extremadura. Consejería de Sanidad y Consumo.

RESUMEN

Fundamento: El tumor maligno de cuello de útero es una importante causa de muerte en mujeres jóvenes. Mediante programas comunitarios de detección y diagnóstico precoz, se ha conseguido una disminución significativa de la incidencia de formas invasivas y de la mortalidad por ésta causa.

Conocer la prevalencia de lesiones precursoras o premalignas y cáncer en la población femenina sexualmente activa, establecer la frecuencia de exposición a diversos factores y riesgo asociado a los mismos en dicha población, forma parte de los objetivos del estudio.

Métodos: Se realiza un estudio transversal sobre una muestra de población mayor de 20 años o menor sexualmente activa constituida por 4.262 mujeres, seleccionada al azar de una población de 7.222 personas atendidas en centros de planificación familiar y distribuidas en un total de 15 localidades.

En todos los casos la colposcopia se ha realizado de forma sistemática asociada a la citología, con biopsia de todas las imágenes atípicas.

Entre los factores de riesgo estudiados se incluyen exposición a Rx, promiscuidad sexual, infecciones genitales, micosis y esterilidad. La existencia como hallazgo clínico de lesión sospechosa o colposcopia atípica, como marcadores de riesgo.

En el análisis se utilizan el test de chi 2, el cálculo del Odds ratio e intervalo de confianza del 95%, la fracción etiológica, el análisis multivariante y cálculo del OR ajustado para las variables cualitativas y la comparación de medias para las cuantitativas. Se emplea como soporte informático el programa SAS.

Resultados: La prevalencia de cáncer encontrada es de 0,938 por mil mujeres y la frecuencia de lesiones precursoras de 38,2 por mil.

El estudio comparativo con respecto a diversas variables entre las mujeres con alteraciones benignas o normalidad y las que presentan un diagnóstico de lesiones premalignas o carcinoma, demuestra que, sin existir diferencias con respecto a la edad, inicio de relaciones sexuales y número de embarazos o de abortos, el riesgo de padecer cáncer de cuello se incrementa con la promiscuidad sexual, exposición a Rx, infecciones genitales, micosis y esterilidad.

Conclusiones: En base a las prevalencias detectadas se considera necesario mantener e incrementar la cobertura de las acciones de prevención del cáncer de cuello en la mujer, elevando la participación de toda la población femenina sexualmente activa en los programas. La presencia de factores de riesgo actuaría modificando el número y periodicidad de los controles ginecológicos.

Palabras clave: Cáncer. Cervix. Útero. Uterino. Epidemiología. Promiscuidad sexual. Factores de riesgo. Prevención.

ABSTRACT

Cervix Cancer in Extremadura. Analytic Epidemiology

Background: Malignant tumour in cervix is an important cause of death in young women. Through community programmes of detection and early diagnosis, a significant reduction in the incidence of invading forms and mortality due to this cause has been achieved.

Knowing the Prevalence of premalignant lesions and cancer in the sexually active women population, establishing the frequency of risk to different factors and associated risk to these ones in this population, constitutes a part of this study objectives.

Methods: A transversal study is carried out, with a sample of population older than 20 years or younger, but sexually active, constituted by 4262 women, selected at random from a population of 7222 persons cared in family planning centers and situated in 15 localities.

In every case, the colposcopy has been made in a systematic way, associated to the cytology with a biopsy of every atypical image.

Among the risk factors studied, the exposures to Rx, sexual promiscuity, genital infections, mycosis and infertility are included. The existence, as a clinical discovery, of a suspected lesion or an atypical colposcopy are includes as risk markers.

The test of, the calculation of Odds Ratio, and 95% confidence interval, the etiological fractions, the multivariate analysis and the calculation of OR, adjusted to qualitative variables and the comparison of means for quantitative variables, are used in the analysis. The programme SAS is used as a software.

Results: The prevalence of cancer found was 0,938 per one thousand women and the frequency of precursory lesions was 38.2 per one thousand.

The comparative study with regard to different variables between women with benign deteriorations or normality and women presenting a diagnosis of premalignant lesions or carcinoma, proves that, without existing differences in relation to age, beginning of sexual relations and number of pregnancies, the risk of suffering from cervix cancer increases with sexual promiscuity, exposition to Rx, genital infections, mycosis and infertility.

Conclusions: On the basis of the prevalence detected, it is considered necessary keep and to increase the coverage of actions of cervix cancer prevention in women, increasing the participation of the whole of sexually active women in the programmes. The presence of risk factor would modify the number and periodicity of gynecological controls.

Key words: Cancer. Cervix. Uterus. Uterine. Epidemiology. Sexual promiscuity. Risk factors. Prevention.

INTRODUCCION

Dentro de los cánceres ginecológicos susceptibles de prevención, el cáncer de cervix es de los que más se puede beneficiar de las medidas de detección precoz activa, mediante exámenes colectivos múltiples¹⁻³. La continuidad de los mismos ha demostrado una elevada eficacia en la disminución de las tasas de incidencia de cáncer invasivo y en las tasas de mortalidad por esta causa⁴⁻⁵, siendo igualmente favorable la relación coste-beneficio⁶.

En Extremadura la tasa de Morbilidad Hospitalaria por tumor de Cuello de Utero correspondiente a 1989 es de 10,5 por cien mil mujeres, inferior a la nacional con valores de 14 por cien mil. Se han calculado en base a las enfermedades de alta por provincia de residencia⁷⁻⁸, la morbilidad obtenida por provincia de hospitalización, descende al 1,76 por cien mil en esta comunidad, reflejando el número de enfermas que son desplazadas a hospitales de otras Comunidades Autónomas.

Los últimos datos disponibles respecto a la mortalidad por ésta causa⁹, (según la novena revisión de la clasificación Internacional de Enfermedades y Causas de muerte) en 1988 el cáncer de cuello presentó una tasa de mortalidad en la población femenina de 0,5 por cien mil, también inferiores a las nacionales de 2,4.

A nivel nacional las tasas de mortalidad por edades y la mortalidad proporcional por edad de cada 1.000 defunciones, evidencian que los tumores de cervix son una importante causa de muerte en mujeres jóvenes tras los tumores malignos de mama y cuerpo de útero, 1,12 por 100,000 en el grupo etáreo de 30-34 años y 2,12 en mujeres de 35-39 años. Con valores de mortalidad proporcional de 16,07‰ para los tumores malignos de mama, 4,40‰ por tumores de cuerpo de útero y 1,48‰ por tumor maligno de cuello.

Igualmente la importancia de los tumores como causa de muerte, medida como

años potenciales de vida perdidos, es superior en terminos relativos en las mujeres que en los hombres⁹, siendo la primera causa en el sexo femenino, 37,66% de todas las causas y la segunda, 25,72% en el sexo masculino tras los traumatismos y accidentes 31%.

Por Comunidades Autónomas, las tasas estandarizadas de mortalidad por tumores correspondientes a 1988, sitúan a Extremadura con 1,45 ‰ habitantes, en la posición catorce en orden decreciente, presentando valores extremos Baleares, 1,69‰ y Castilla-La Mancha 1,33‰.

Dentro del Programa de Prevención del Cáncer Ginecológico, la Consejería de Sanidad y Consumo de la Junta de Extremadura, ha estructurado desde 1989 las medidas de lucha con eficacia unánimemente aceptadas para la detección y diagnóstico precoz de las neoplasias de cuello uterino con carácter universal para la población femenina mayor de 20 años o menor sexualmente activa.

La prevención mejorará entre otros aspectos con el avance en los conocimientos epidemiológicos, la determinación de aquellas personas que presentan un mayor riesgo, el progreso en el conocimiento de los agentes cancerígenos y/o cocarcinógenos y el nivel de educación sanitaria de las poblaciones.

El presente estudio, tiene por objeto conocer la prevalencia de lesiones premalignas o precursoras y cáncer invasor en la población femenina sexualmente activa de Extremadura, y avanzar en el conocimiento de la epidemiología de la enfermedad en ésta población, estableciendo la frecuencia de exposición a diversos factores y riesgo asociado a los mismos.

MATERIAL Y METODO

Se ha seleccionado al azar una muestra de 4.262 mujeres, de una población de 7.222 personas atendidas en los centros de Orientación Familiar, distribuidas en el ámbito terri-

torial de Extremadura en 15 localidades, trece rurales y las dos capitales de provincia.

El criterio de inclusión es la edad superior a 20 años o inferior sexualmente activa y especialmente, aquellas mujeres entre los 30-40 años con 2-3 hijos según los criterios de cobertura dictados por el programa.

Las variables, objeto de estudio, están incluidas en una ficha epidemiológica confeccionada de forma que permitiese su posterior estudio informático.

Para estudiar la exposición a Rx, se han recogido expresamente los antecedentes de irradiación de pelvis, torax o mamografía, con dos categorías, ausencia de exposición o presencia, ya sea ocasional o reiteradamente.

Entre los antecedentes personales ginecológicos y obstétricos se incluyen: infecciones genitales, promiscuidad sexual, esterilidad, menarquia en años, edad de la menopausia, número de embarazos, de abortos y de hijos, edad en el primer embarazo, en el primer parto y de inicio de las relaciones sexuales.

Definiendo la esterilidad como la ausencia de concepción durante un año o más de intento, con independencia de la causa. Promiscuidad sexual, la existencia de dos o más compañeros sexuales en el último año e infecciones genitales a las diagnosticadas clínica o bacteriológicamente, como antecedente personal.

De los hallazgos clínico-ginecológicos en el momento del estudio, se encuentran la inflamación, infección por hongos (examen en fresco), colposcopia atípica y lesión sospechosa, consideradas como variables cualitativas con dos categorías.

A todas las usuarias se les realiza una triple toma cervico-vaginal de Wied, mediante la espátula de madera de Ayre y el cepillo endo cervical de Stormby. El material extendido sobre un porta-objetos de banda mate se fija inmediatamente con una mezcla de alcohol isopropílico y polietilenglicol en spray.

La lectura se realiza tras efectuar la tinción tricrómica de Papanicolaou. El diagnóstico se ajusta a la clasificación de Bethesda¹⁰.

La colposcopia se ha realizado de forma sistemática asociada a la citología, con biopsia de todas la imágenes atípicas¹¹⁻¹³.

El análisis epidemiológico se realiza en base a la variable "diagnóstico" cualitativa con dos categorías: a) Ausencia de cáncer. Mujeres con alteraciones inflamatorias benignas y/o normalidad y b) Presencia de Cáncer a los efectos del estudio epidemiológico que engloba a las mujeres que presentan un diagnóstico histológico de carcinoma o lesiones precursoras o premalignas de cuello de útero.

Para el estudio estadístico univariante se emplean los test de asociación de chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Estimación de las Odds ratio e intervalo de confianza con $p < 0,05$.

El análisis multivariante se realiza mediante técnicas de regresión logística aplicadas a variables cualitativas. El cálculo del Odds ratio se obtiene por una transformación exponencial de los parámetros.

Para las variables cuantitativas se realiza la comparación de medias mediante la t de student y la homogeneidad de las varianzas utilizando el test F de Snédecor.

En todos los casos se ha utilizado el paquete estadístico SAS (Statistical Analysis System)¹².

RESULTADOS

La prevalencia encontrada de cáncer de cuello de útero es de 0,938 por 1.000 mujeres mayores de 20 años, o menores con actividad sexual (IC 95% 0,0023% - 0,1853%).

La frecuencia de lesiones premalignas es de 38,2‰ mujeres y de lesiones premalignas y/o carcinomas de cuello de 39,2‰.

Las características de edad de la muestra de mujeres consideradas "casos" de neoplasia de cuello de utero, es de 39 años con una desviación típica de 12,03 (Tabla 1), no presentando diferencias estadísticas con la media de edad de la muestra de controles sin lesiones premalignas de cuello de utero.

Ambos grupos son también comparables con respecto a otras variables como media de edad de inicio de las relaciones sexuales, 21 años, edad de la menarquia 13

años; edad de la menopausia 47 años; número de embarazos 2,8; número de abortos 0,3, peso y talla.

En la Tabla 2, se expresan las prevalencias de cancer de cuello de utero y diversos factores de riesgo, siendo la estimación puntual del riesgo relativo asociado a la exposición de RX de 1,53 con un intervalo de confianza de 1,12 y 2,09.

La promiscuidad sexual es otra variable que presenta asociación estadística con el

TABLA 1
Distribución de diversas variables cuantitativas según grupo diagnóstico en relación al cáncer de cuello de útero

	<i>Presencia de cáncer</i>		<i>Ausencia de cáncer</i>	
	<i>Media</i>	<i>Desv. Std.</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. Std.</i>
Edad (años)	39,04	12,03	36,97	11,12
Edad Menarquía	13,09	1,62	12,88	1,54
Edad Menopausia	47,08	5,90	47,28	5,52
Edad inicio relación sexual	21,30	3,70	21,21	3,45
Edad en 1.º embarazo	21,21	7,14	21,37	6,45
Edad en 1.º hijo	21,38	7,70	21,85	6,79
Número embarazos	2,88	1,89	2,60	1,75
Número abortos	0,38	0,83	0,30	0,72
Peso (Kg)	63,35	11,43	63,10	11,05
Talla (Cm)	158,10	6,68	157,81	20,45

Desv. Std. = Desviación standar.

TABLA 2
Exposición A Rx como factor de riesgo en la epidemiología del cáncer de cuello de útero

<i>Rx</i>	<i>Carcinomas</i>		<i>y</i>		<i>Premalignos</i>
	<i>Frecuencia Absoluta</i>	<i>Prevalencia %</i>	<i>IC - 95%</i>	<i>Personas Incluidas</i>	
Expuestos	76	5	4 - 6	1.520	
No expuestos	91	3,39	2,79 - 3,99	2.742	
Muestra total	167	3,92	3,34 - 4,5	4.262	

Chi 2 = 7.342 (p = 0,007).
Riesgo relativo estimado = 1,533.
IC 95% del OR (1.123 - 2.093).

cancer de cuello de útero ($p < 0,001$). El 1,15% (49/4262) de la población estudiada manifiesta tener dos o mas compañeros sexuales, siendo esta frecuencia del 4,19 (7/167) en las pacientes con carcinoma. Igualmente en presencia de promiscuidad se eleva la prevalencia de la enfermedad al 14,28% (7/49).

Obteniendose en la población promiscua un intervalo mínimo y máxima para la fracción etiológica de 0,50 y 0,89. El riesgo relativo para este factor es de 4,17 con intervalos de 1,98 y 8,76.

La presencia de neoplasia de cuello de útero y/o lesiones premalignas se encuentra asociada con la existencia de infecciones genitales y micosis genitales, siendo la prevalencia de casos en mujeres con micosis de 9,70% y el riesgo relativo para este factor estimado por intervalo de 1,63 y 4,82.

Ciento cincuenta y siete mujeres presentaban esterilidad, encontrándose en este grupo una prevalencia de "casos" de 8,92 por ciento. Entre las 4.105 mujeres fértiles la prevalencia es de 3,73%.

La existencia como hallazgo clínico de lesión en el cuello uterino, se encontró en

105 mujeres, con una frecuencia de enfermedad en este grupo de 10,47 %.

Consideramos destacable la elevada proporción de mujeres (156/167) sin lesiones de cuello clínicamente detectables entre la población enferma (93,42 por ciento).

Un fenómeno similar se encuentra en relación a la existencia de colposcopia atípica, ausente en el 84,43% de los casos 141/167, aún cuando la presencia de colposcopia atípica se asocia a un mayor riesgo de presentar lesiones premalignas o carcinomas de cuello, con valores mínimos y máximos en el OR de 1,21 y 2,88.

Realizado el análisis multivariante, los factores descritos mantienen su relación con la presencia de lesiones premalignas carcinomas de cuello, recogiendo en la tabla 3 los valores ajustados del riesgo relativo y los límites del intervalo de confianza, destacando entre los factores de riesgo modificables la existencia de promiscuidad sexual con un riesgo relativo de 2,59, la exposición a Rx con un OR de 1,39, las infecciones ginecológicas 1,47 y las micosis 2,42.

TABLA 3
Promiscuidad sexual y cáncer de cuello de útero. ($p < 0,001$)

	<i>Estimación puntual</i>	<i>Intervalo de Confianza 95%</i>
Prevalencia en población promiscua	14,28%	4,48 - 24,08
Prevalencia en ausencia de promiscuidad	3,80%	3,30 - 4,34
Odds ratio	4,17	1,98 - 8,76
FEe	0,76	0,50 - 0,89
FEp	0,032	0,02 - 0,05
Frecuencia de promiscuidad en pacientes con carcinoma	4,19%	1,19 - 7,23
Frecuencia de promiscuidad en población sin carcinoma	1,02%	0,72 - 1,32
Frecuencia de promiscuidad en en total población estudiada	1,15%	0,86 - 1,44

FEe = Fracción etiológica en mujeres con promiscuidad.
FEp = Fracción etiológica en la población femenina.

TABLA 4
Relación entre infecciones genitales y cáncer de cuello uterino

CANCER \ INFECCIONES	PRESENCIA		AUSENCIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
CON INFECCION	79	47,30	1.397	34,11	1.476	34,63
SIN INFECCION	88	52,70	2.698	65,89	2.786	65,37

Chi 2 = 12,332 (p < 0,001)

OR (IC 95 %) = 1,73 (1,27 — 2,36)

FEe (IC 95 %) = 0,42 (0,22 — 0,57)

FEp (IC 95 %) = 0,19 (0,09 — 0,28)

Prevalencia Cáncer con infección = 5,35 % (4,2 % — 6,4 %)

Prevalencia Cáncer sin infección = 3,16 % (2,5 % — 3,7 %)

TABLA 5
Micosis genitales asociadas a cáncer de cuello uterino

CANCER \ MICOSIS	PRESENCIA		AUSENCIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
CON MICOSIS	16	9,58	149	3,63	165	3,87
SIN MICOSIS	151	90,42	3.946	96,37	4.097	96,13

Chi 2 = 15,22 (p < 0,001)

OR (IC 95 %) = 2,80 (1,63 — 4,82)

Prev. con Micosis = 9,70 % (5,2 % — 14,2 %)

Prev. sin Micosis = 3,68 % (3,1 % — 4,1 %)

FEe (IC 95 %) = 0,64 (0,40 — 0,79)

FEp (IC 95 %) = 0,06 (0,03 — 0,09)

TABLA 6
Antecedentes de riesgo en la epidemiología del cáncer de cuello uterino. Esterilidad.

	ESTERILIDAD N = 157		NO ESTERILIDAD N = 4.105	
	Frecuencia	Prevalencia	Frecuencia	Prevalencia
CARCINOMA Y PREMALIGNOS	14	8,92 (4,5 — 13,3)*	153	3,73 (3,2 — 4,2)
NORMALIDAD Y ALT. BENIGNAS	143	91,08 (86,7 — 95,5)	3.952	96,27 (95,8 — 96,8)

* IC del 95 %

Chi-2 = 10,819 (p < 0,001)

OR = 2,529 (1,427 — 4,481)

TABLA 7

Lesión sospechosa como hallazgo clínico en relación con el cáncer de cuello de útero

CANCER LESION	PRESENCIA		AUSENCIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
SI	11	6,58	94	2,92	105	2,46
NO	156	93,42	4.001	97,71	4.157	97,54

Chi 2 = 12,29 (p < 0,001)
 OR (IC 95 %) = 3,00 (1,57 — 5,72)
 Prev. con lesión = 10,47 % (4,6 % — 16,2 %)
 Prev. sin lesión = 3,75 % (3,2 % — 4,2 %)
 FEe (IC 95 %) = 0,66 (0,38 — 0,82)
 FEp (IC 95 %) = 0,04 (0,02 — 0,06)

TABLA 8

Frecuencia de colposcopia atípica en el cáncer de cuello uterino

CANCER COLPOSCOPIA ATIPICA	PRESENCIA		AUSENCIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
SI	26	15,57	367	8,96	393	9,22
NO	141	84,43	3.728	91,04	3.869	90,78

Chi 2 = 8,37 (P < 0,05)
 OR (IC 95 %) = 1,87 (1,21 — 2,88)
 Prev. con Colposc. atípica = 6,61 % (4,2 % — 9 %)
 Prev. sin Colposc. atípica = 3,64 % (3,1 % — 4,1 %)
 FEe (IC 95 %) = 0,46 (0,18 — 0,65)
 FEp (IC 95 %) = 0,07 (0,03 — 0,12)

TABLA 9

Factores que presentan asociación con el cáncer de cuello uterino. Análisis multivariante

FACTOR	ODDS RATIO AJUSTADO	LIMITES IC 95 %	
EXPOSICION A RX.	1,39	1,00	1,92
PROMISCUIDAD	2,59	1,00	6,77
ESTERILIDAD	2,15	1,15	4,00
INFECCIONES GINECOLOGICAS	1,47	1,06	2,04
MICOSIS GENITALES	2,42	1,38	4,23
COLPOSCOPIA ATIPICA	1,36	1,84	2,19
LESION SOSPECHOSA	2,07	1,04	4,40

DISCUSION

En el estudio analítico efectuado se evidencia como independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales, son los factores vinculados al comportamiento sexual de mujeres y hombres los que inciden en la frecuencia del cáncer de cuello uterino entre las mujeres jóvenes, como promiscuidad sexual¹⁴⁻¹⁶, infecciones genitales¹⁷⁻¹⁸ y micosis¹⁷, hasta el punto de ser considerada por algunos autores como una enfermedad relacionada con la actividad sexual¹⁹.

En el estudio efectuado en Panamá, Costa Rica y Bogotá¹⁴, se describe una desigualdad relativa para la existencia de dos o más compañeros sexuales de 1,97, situada en el intervalo de confianza obtenido para este factor por nosotros. Llama la atención por el contrario la elevada frecuencia de este en la muestra, 64 % en los casos y 47 % en los controles. Distribución que difiere significativamente de la obtenida en Extremadura con porcentajes de 4,19 y 1,02 respectivamente. Diferencias sociológicas que podrían explicar en parte la distinta incidencia de la enfermedad. Una situación similar es publicada para la población femenina del Area Occidente de Santiago¹⁵ en la que el cáncer cervicouterino represente el 81,18 % de los casos de cáncer ginecológicos y en el que el 51,06 % de las pacientes manifestó tener dos o más compañeros sexuales.

La prevalencia de cáncer detectado en programas de screening comunitarios²⁰ presenta variaciones que hacen difícil la comparación, al mantener diferente metodología, criterios diagnósticos y edad de la muestra. La tasa de 0,93 por 1.000 mujeres no difiere significativamente de la obtenida en mujeres mayores de 20 años en Canadá.

En la frecuencia que describimos de lesiones premalignas incluimos la Lesión Intraepitelial Escamosa de bajo grado (LIE de bajo grado) que engloba la Neoplasia Cervical Intraepitelial I (NCI-I) y las infecciones por papilomavirus, y la LIE de alto grado con formas de NCI-II y NCI-III y carcinoma

“In situ”. Las anteriormente denominadas displasias leves o moderadas no se contemplan en los citados estudios de prevalencia que son referidos fundamentalmente a Carcinoma “in situ” o microinvasor.

En países de elevada morbilidad de cáncer cervical²¹⁻²² esta se ve afectada por factores socioeconómicos que condicionan el acceso de la mujer a los centros sanitarios y el nivel de educación y participación de la misma en programas de detección precoz.

La importancia de mantener de forma sistemática e incrementar la participación de la mujer en los programas de detección de cáncer de cuello asintomáticos y de sus precursores, se justifica por la frecuencia de formas invasivas (diagnósticos tardíos) obtenidos en servicios de ginecología hospitalaria²³⁻²⁴ y la disminución de la incidencia y mortalidad de cáncer invasivo^{5, 25-27} en países que realizan estas acciones preventivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Comisión de las Comunidades Europeas. Europa Contra el Cáncer. Documentos Europeos. Dirección General de Información, Comunicación y Cultura. Bruselas: 1988. CCE.
2. Del Sol J R. Aspectos biológicos y sociales del Cáncer de cuello de utero. Anal Acad Med y Cir Vall 1973; 9: 511-17.
3. Kjellgren O. Massacreening in Sweden for cancer of the uterine cervix. Results and epidemiologic effect. ActaObstet Gynaec Scand 1977; Suppl: 55-6.
4. World Health Organization. “Control of cancer of the cervix uteri”. Bull. World Health Organs 1986; 64: 607-18.
5. Gustafssons L, Adami H O. Cytologic screening for cancer of the uterine cervix in Sweden evaluated by identification and simulation. Br J Cancer 1990; 61: 903-8.
6. World Health Organization. The use of quantitative methods in planning national cancer control programmes. Bull World Health Organ 1986; 64: 683-93.

7. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. 1989. Madrid: INE, 1992.
8. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población Española, 1988. Tomo I. Resultados a Nivel Nacional y su distribución por Provincias y Capitales. Madrid: INE, 1992.
9. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de Muerte. 1988. Tomo I. Resultados básicos. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población. Madrid: INE, 1992.
10. Kurman R J, Malkasian G D, Sedlis A, Salomon D. From Papanicolaou to Bethesda: The rationale for a new cervical cytologic classification. *Obst Gynecol* 1991; 77: 779-883.
11. Worth A J. The Walton report and its subsequent impact on cervical cancer screening programs in Canada. *Obst Gynecol* 1984; 63: 135-9.
12. SAS Institute Inc. SAS User's Guide: Statistics. Versión 6,04. Cary: Carolina del Norte. SAS Institute Inc. 1985.
13. Ronk D A, Jimerson G K, Merrill J A. Evaluation of abnormal cervical cytology. *Obstet Gynec* 1977; 49: 581-9.
14. Brenes M, Loo de Lao, S, Gómez B, Reeves W C. Estudio controlado de casos de cáncer cervicouterino e infección con el virus papiloma humano en América Latina. *Rev. Med. Panam.* 1.987; 12: 173-81.
15. Saavedra R, Schwarze E, Saavedra F, Arroyo C, Saumann A, Fuenzalida S. Contribución a la epidemiología del cáncer cervicouterino. *Rev Chil Obst Ginecol* 1981; 46: 184-97.
16. Walton R, Martínez J, Brañes J, Dabancens A. Cáncer de cuello uterino: estadio cero y displasia severa. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1985; 50: 40-7.
17. Matorras R, Gómez-Crespo A, Montoya L, Casado R, Sánchez E, Tubio J et al. Factores de riesgo en el cáncer de cuello uterino. *Toko-Gin Práct* 1988; 47: 248-52.
18. Navarro Martín C, Puig Ferrer J F, Yago Simón T, Orensans García J. Aplicación de un programa de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino en una consulta de anticoncepción. *Toko-Gin Práct* 1986; 45: 97-104.
19. Barrosso R. Cancer du col de l'utérus: épidémiologie et virologie. *Rev Prat* 1990; 40: 9-11.
20. Persaud VMD Path MRC. The early detection of cancer of the uterine cervix in community screening programmes. *W J Med J* 1977; 26: 105-15.
21. Sierra R, Barrantes R. Epidemiología del Cáncer de Cuello Uterino en Costa Rica, 1980-1983. *Bol San Panam* 1988; 105: 345-52.
22. Pinotti J A. Experiencia crítica del programa de control del cáncer cérvico-uterino de Campinas (Brasil). *Rev Esp Obst Gin* 1975; 34: 554-67.
23. Marcos C, Sanz I, Herruzo A, Claver M, Calero F. El diagnóstico citológico en el cáncer de útero. *Rev Esp Obst Gin* 1979; 38: 172-80.
24. Balaguero Llado L, Faus Pascuchi R, Davi Armengol E, Lailla Vicens JM. Diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino en el marco de un servicio Hospitalario. Organización, metódica de trabajo y resultados obtenidos. Año 1972. *Toko-Ginecol Pract* 1973; 32: 681-94.
25. Bergeron C. Lecancer du col utérin en 1990. Le frottis cervico-vaginal est le seul test de dépistage. *Presse Méd* 1990; 19: 1032-4.
26. Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976; 17: 602-12.
27. Eddy DM. Finding cancer in asymptomatic people. Estimating benefits, costs and risk. *Cancer* 1983; 51: 2440-5.