

T  
519

90888

**XOCHIMILCO**



**Casa abierta al tiempo**

**EL PAPEL DE LA INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN  
EL DESARROLLO DE CANCER CERVICO-UTERINO.**

**UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLOGICAS**

**PRESENTA:**

**LAURA LETICIA TIRADO GOMEZ**

**MEXICO, D.F.**

**DICIEMBRE 15 DE 2005**

**“El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Pos-grado de Excelencia del CONACYT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93”.**

Esta Tesis de Grado fue realizada en el Departamento de Epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología, en el laboratorio de Biología Molecular y Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y en el Departamento de Atención a la Salud de la UAM-Xochimilco y fue financiado parcialmente por el CONACYT a través del donativo 26198-M.

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó las tesis que presentó:

**Laura Leticia Tirado Gómez**

**Diciembre 15 de 2005**

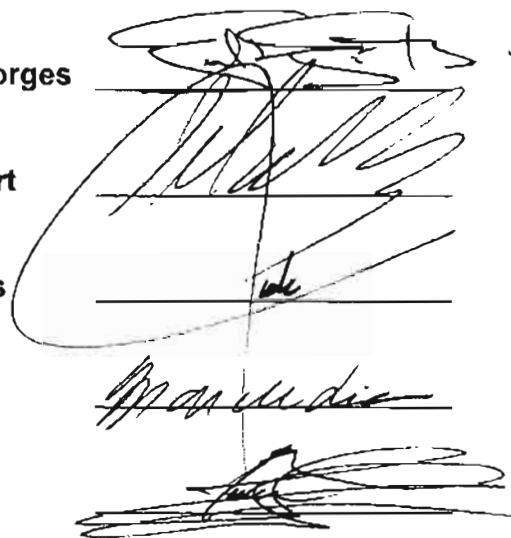
**Tutor: Dr. Guilherme L. Guimaraes Borges**

**Asesor: Dr. Alejandro Mohar Betancourt**

**Asesor: Dr. Malaquías López Cervantes**

**Sinodal: Dra. Marcela Lizano Soberón**

**Sinodal: Dr. Margarito Tapia García**



The image shows five handwritten signatures, each written over a horizontal line. The signatures are: 1. Guilherme L. Guimaraes Borges (top), 2. Alejandro Mohar Betancourt, 3. Malaquías López Cervantes, 4. Marcela Lizano Soberón, and 5. Margarito Tapia García (bottom). The signatures are written in black ink and are somewhat stylized and cursive.

## DEDICATORIAS

*Nada hay tan alto  
en este mundo  
que la voluntad  
no pueda alcanzar*

*León Felipe*

A mi esposo Alejandro quien siempre me apoya en los proyectos profesionales y personales para alcanzar las metas que me he propuesto.

A mis queridas niñas: Ale, Sandy y Dany, por las horas y días que no he podido estar junto a ellas.

A la memoria de mi querida niña Teresita, a quien prometí la superación continua.

A mi mamá, quien a través de su amor y enseñanzas ha apoyado mis proyectos de vida.

A la memoria de mi papá, quien con su luz siempre ilumina mi camino.

A mis amigos y amigas.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco por brindarme esta gran oportunidad de superación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico para el desarrollo del proyecto de investigación y para el programa de Doctorado.

Al Dr. Guilherme Borges, Director de esta tesis, quien con su paciencia, disciplina y orden, supo guiar el desarrollo de todas las etapas del Doctorado y la culminación del mismo.

Al Dr. Alejandro Mohar Betancourt, Asesor de Tesis, por su interés y oportunas observaciones durante la realización de la tesis.

Al Dr. Malaquías López Cervantes, Asesor de Tesis, por brindarme sus conocimientos, confianza y apoyo incondicionales desde el inicio de mi profesión.

Al Dr. Alejandro García Carrancá y a la Biol. Miriam Guido Jiménez por el trabajo desarrollado en la fase de laboratorio.

A la Dra. Marcela Lizano Soberón por sus oportunas observaciones.

A la Dra. Blanca Pelcastre Villafuerte por su valiosa participación en el análisis cualitativo.

Al equipo de trabajo de campo (Srita. Enf. Leticia Atonal Rocha, LTS Blanca Vela Rodríguez y Lic. en Psic. Patricia Santaella Morales) responsable de la recolección de la información, sin el cual este trabajo no hubiera sido posible.

A la Dra. Laura Súchil por su gran apoyo durante el desarrollo del programa de Doctorado.

Al Dr. Alfonso Dueñas y a la Dra. Myrna G. Candelaria Hernández por brindarme su comprensión y apoyo para la realización de este trabajo.

A todas y cada una de las personas que de manera indirecta hicieron posible la culminación de esta Tesis Doctoral.

## RESUMEN

Se realizó un estudio de mujeres con cáncer cérvico-uterino (CaCu) invasor (Casos) y se parearon con mujeres sin CaCu (Controles), con el propósito de identificar los factores que pueden favorecer el desarrollo del CaCu invasor. El estudio formó parte de una investigación multinivel y multimétodo donde el eje principal lo constituyó el estudio de casos y controles pareado individualmente (215 casos con CaCu invasor y 420 controles) el cual sirvió de soporte para la interpretación de los resultados cualitativos. La población de estudio se reclutó entre los años 1999 y 2001. Se evaluaron variables tradicionalmente asociadas con CaCu (ginecológicas y socio-económicas) y dos variables asociadas con la presencia de VPH (carga viral y el tipo 16). La presencia de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR): 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58 se determinó mediante Captura de Híbridos II. La carga viral fue medida a través de unidades relativas de luz transformadas a picogramos por mL (1 RLU=1 pg/mL), divididas en cuatro categorías: negativa (<1 pg/mL), baja carga viral (1-49 pg/mL), carga viral intermedia (50-499 pg/mL) y alta carga viral (>499 pg/mL). El análisis estimó Razones de Momios (RM) ajustadas a través de modelos de regresión logística condicionada.

El propósito de la fase cualitativa fue identificar las barreras que impiden la demanda y utilización exitosa de la prueba de Papanicolaou, tanto en los casos como en los controles. Además, se buscó establecer comparaciones en aspectos relacionados con la percepción y conocimiento de la enfermedad y aspectos relacionados con el acceso a la atención, la efectividad, la calidad y la eficiencia del programa. Las entrevistas fueron grabadas y posteriormente



transcritas y se llevó a cabo un análisis de discurso siguiendo las técnicas de la teoría fundamentada a través del programa Atlas-ti.

La presencia de VPH-AR incrementa la probabilidad de presentar CaCu invasor en 78 veces; y cuando el tipo de VPH es 16 el incremento es mayor (RM=429.7) comparado con otros tipos (RM=64.1). Una dosis-respuesta importante se observó en la RM al elevarse la carga viral (RM=46.6 carga baja; RM=250.7 intermedia y RM=612.9 alta). Factores demográficos y obstétricos tales como la edad de inicio de la vida sexual antes de los 20 años, antecedente de cuatro o más partos, más de una pareja sexual, bajo nivel socioeconómico y falta de acceso a los servicios de salud, incrementaron la probabilidad de CaCu invasor. No se observó asociación entre CaCu invasor y tabaquismo en la población de estudio.

Los resultados cualitativos señalan que la negación y el miedo son dos componentes muy importantes que regulan el comportamiento y las acciones que llevan las mujeres y sus parejas. Las mujeres no se preocupan por su salud en general y por el CaCu en particular, como consecuencia de las concepciones sobre el cuerpo y la identidad femenina, ambos aspectos construidos socialmente.

Este estudio contribuye a la identificación de las mujeres con alto riesgo de desarrollar CaCu invasor, dentro de las pacientes infectadas con VPH-AR. Por otra parte, confirma la importancia de la infección de VPH-AR y refleja a la carga viral del VPH-AR como co-factor y posible promotor en el desarrollo de la enfermedad. Por último, este biomarcador puede contribuir a mejorar la prevención y la detección temprana de esta enfermedad.

## ABSTRACT

A study of women with invasive cervical cancer (CC) (Cases) and a paired group of women without CC (Controls), was done to identify risk factors for the development of the invasive CC. Part of a multi-level, multi-method research effort, it was based on individually matched case-control study (215 women with invasive CC and 420 controls) which served as support for the interpretation of the qualitative results. The study population was recruited between 2000 and 2001. We assessed a set of variables traditionally linked with CC (gynecological and socioeconomic factors) and two variables related to HPV infection (viral load and type16). The presence of human high risk papiloma virus (HR-HPV): 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58, Hybrid Capture II was used to detect HR-HPV DNA. The viral load was measured by light measurements expressed as relative light units (RLU) and transformed to picogramos by milliliter (1RLU=1 pg/mL), and they were categorized for analysis into four groups: negative (<1 pg/mL), low viral load (1-49 pg/mL), middle load (50-499 pg/mL) and high load (>499 pg/mL). The analysis included the estimation of adjusted Odds Ratios (aOR) by means of conditional logistic regression models.

The qualitative study was carried out with the purpose to identify barriers that prevent the demand and successful use of the Papanicolaou smear, as much in the cases as in the controls. We also compared variables related to the perception and knowledge of the disease and those related to the access to health care, its effectiveness, and quality of the program. The interviews were recorded and later transcribed and a speech analysis was carried out following the techniques of the theory based through the program Atlas-ti.

The probability of having invasive CC was 78 times higher in patients with infection of HR-HPV and the risk increases with HPV type 16 (OR = 429.7) when compared with other types of HR-HPV (OR=64.1). An important dose-response trend was observed with the increase of the viral load (from 46.6 with low viral load; to 250.7 with intermediate and 612.9 with high load). Demographic and obstetrical variables such as sexual activity started before the age of 20 years, history of 4 or more childbirths, history of more than 1 sexual partners, low socioeconomic status and lack of access to health care services increased the risk of invasive CC. No association between CC and smoking was observed in this population.

The qualitative results showed that denial and fear are two important components that regulate the behavior of both women and their partners. In general, the women do not pay attention to their health status and particularly do not pay attention to CC, due to the prevailing ideas about their body and their feminine identity, both socially constructed concepts.

This study helps in identifying women at higher risk of developing invasive CC as a subset of those patients infected with HR-HPV. Our findings point strongly to the importance of the viral load in HR-HPV as a co-factor in the development of this disease. Finally this biomarker contributes to improving the prevention and early detection of this disease.

## INDICE

	Pag.
1. MARCO TEORICO	
1.1 Epidemiología del cáncer cérvico-uterino	1
1.2 Factores asociados a la presencia de cáncer cérvico-uterino	2
1.3 Virus del Papiloma Humano	3
1.4 Frecuencia de la infección Virus del Papiloma Humano	3
1.5 Periodo de incubación	4
1.6 Manifestaciones clínicas y subclínicas por Virus del Papiloma Humano	5
1.7 Carga viral del Virus del Papiloma Humano	5
1.8 Conducta sexual	5
1.9 Paridad	6
1.10 Uso de Métodos anticonceptivos	6
1.11 Tabaquismo y dieta	7
1.12 Infecciones cérvico-vaginales	8
1.13 Sistema inmunológico deprimido	8
1.14 Nivel socio-económico	9
1.15 Falta de acceso a los servicios de salud	9
2 HIPOTESIS	12
3. OBJETIVOS	
3.1 Objetivo General	12
3.2 Objetivos específicos	12
4. MATERIAL Y METODOS	
4.1 Diseño del estudio ~	13
4.2 Selección de casos y controles	14
4.3 Tamaño de la muestra y poder del estudio -	16
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	20
4.5 Variables de estudio	21
4.6 Consentimiento informado	22
4.7 Entrevistas ~	22
4.8 Personal participante	23
4.9 Prueba piloto	24
4.10 Prueba para VPH	25
4.11 Análisis de la información	
4.11.1 Cuantitativo \	27
4.11.2 Cualitativo	28
5. RESULTADOS Y DISCUSION	
5.1 Análisis Cuantitativo	29
5.1.1 Análisis Pareado	31
5.1.2 Análisis de regresión logística	36
5.1.3 Factores de riesgo en casos positivos y negativos a vph16	39
5.2 Análisis Cualitativo	40
5.2.1 Subjetividad	40
5.2.2 Familia	41
5.2.3 Género	43
5.2.4 Ambito del conocimiento	44
5.2.5 Prácticas	46
5.2.6 Prueba	46
5.2.7 Servicios	47
6. CONCLUSIONES	50
7. BIBLIOGRAFIA	57

## INDICE DE CUADROS

		Pag.
Cuadro 1	Características de la población de estudio.	30
Cuadro 2	Factores socio-económicos asociados a cáncer cérvico-uterino invasor.	31
Cuadro 3	Factores gineco-obstétricos asociados a cáncer cérvico-uterino invasor.	32
Cuadro 4	Factores ginecológicos asociados a cáncer cérvico-uterino invasor.	33
Cuadro 5	Factores sobre conducta sexual asociada a cáncer cérvico-uterino invasor.	34
Cuadro 6	VPH (Tipo y carga viral) asociado a cáncer cérvico-uterino invasor.	35
Cuadro 7	Factores económicos asociados a cáncer cérvico-uterino invasor.	36
Cuadro 8	Modelo final de regresión logística condicionada con los factores asociados a cáncer cérvico-uterino invasor.	37
Cuadro 9	Factores de riesgo independientes a la carga viral en mujeres con cáncer cérvico-uterino invasor y con VPH16, y, en mujeres con cáncer cérvico-uterino invasor y con otros tipos de VPH de alto riesgo.	39

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Distribución mundial del cáncer cérvico-uterino.	1
Figura 2	Diseño del estudio.	13
Figura 3	Población de estudio: Cáncer cérvico-uterino invasor en mujeres mexicanas.	19

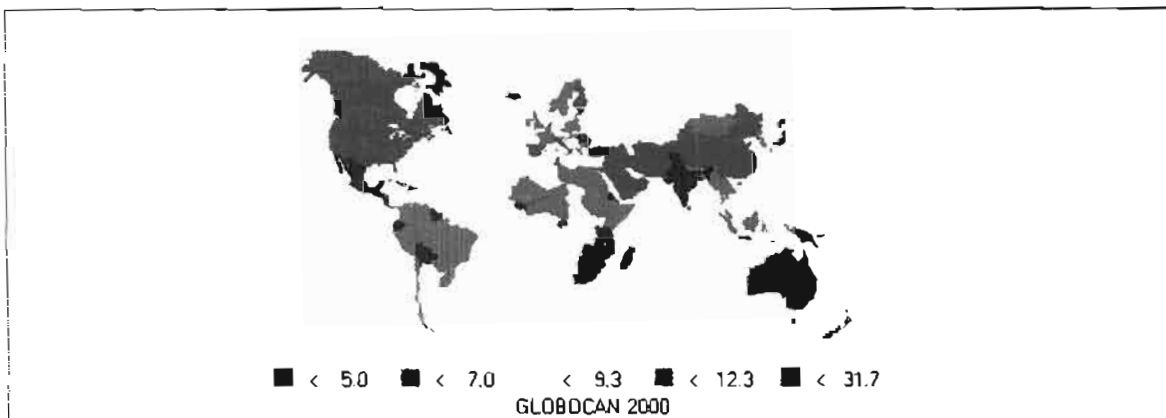
## INDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Factores de riesgo en cáncer cérvico-uterino invasor en mujeres mexicanas.	
Anexo 2	Cervical cancer: a qualitative study regarding subjectivity, family, gender and health services.	

# 1. MARCO TEORICO

## 1.1 Epidemiología del Cáncer Cérvico-uterino (CaCu)

Se estima que el CaCu causa alrededor de 500,000 muertes al año en el mundo, de ellas aproximadamente el 70% se presentan en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>, a diferencia de los países desarrollados, donde ésta última ha disminuido de manera considerable<sup>2-4</sup>. En el año 2000 las mayores tasas de incidencia y mortalidad se registraron en el sur de Africa, en la India, en América Central y el norte de América del Sur <sup>5</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1:** Distribución mundial del cáncer cérvico-uterino. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, 2001.

En México, en el año 2002 el CaCu ocupó el primer lugar entre los tumores malignos en la población femenina, con un total de 4,330 defunciones y una tasa de mortalidad de 17.3 por 100,000 mujeres. Las entidades federativas que presentaron las mayores tasas de mortalidad por 100,000 mujeres fueron: Oaxaca (26.8), Campeche (26.6), Yucatán (26.4), Colima (25.8) y Morelos (25.3)<sup>6</sup>.

El 14.0% del total de casos nuevos de neoplasias malignas en mujeres, registradas durante ese año, correspondieron a CaCu. El 53% de los casos se presentaron en mujeres de 30 a 49 años de edad. Estas frecuencias indican que en México muere una mujer por CaCu cada dos horas<sup>6</sup>. En 2001 las entidades federativas con mayor número de casos por habitante fueron: Nayarit (280.8), Tabasco (212.0), Morelos (192.4), Tamaulipas (155.9) y Campeche (145.1), mientras que el Estado de México (39.6) y Yucatán (40.3) fueron las entidades con menor registro de casos de CaCu<sup>7</sup>.

## **1.2 Factores asociados a la presencia de CaCu**

En la etiología del CaCu intervienen múltiples factores<sup>7-17</sup> como son los siguientes:

- Virus del papiloma humano (VPH)
- Conducta sexual
- Alta paridad (tres o más partos)
- Uso de anticonceptivos hormonales
- Tabaquismo
- Dieta
- Infecciones cérvico-vaginales
- Sistema inmunológico deprimido
- Nivel socio-económico bajo
- Falta de acceso a los servicios de salud

### **1.3 Virus del Papiloma Humano (VPH)**

El VPH es un virus con genoma circular que presenta un ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, que infecta selectivamente las células epiteliales<sup>8</sup>.

A partir de la década de los ochentas se ha identificado al VPH como una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad<sup>8-11</sup>; así Walboomers y col.<sup>12</sup>, reportan que el CaCu invasor se asocia con la presencia de VPH en 99.7% de los casos. En años recientes se ha reportado la existencia de más de 100 tipos de VPH, siendo los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 los considerados como de alto riesgo (AR), por encontrarse asociadas al CaCu en más del 95% de los casos<sup>13,14</sup>. Por otra parte, se reporta que otros tipos de VPH, como el 6, 11, 42, 43 y 44 muestran una débil asociación con CaCu, denominándose por tanto tipos de bajo riesgo<sup>14</sup>.

Múltiples estudios reportados en la literatura han podido demostrar que el VPH no sólo es la principal causa del CaCu invasor sino también de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC I, II y III) las cuales son etapas previas al desarrollo del CaCu invasor<sup>15-17</sup>.

### **1.4 Frecuencia de la Infección por Virus del Papiloma Humano**

Estudios realizados en los Estados Unidos han demostrado que la infección por el VPH es muy frecuente entre la población. Se calcula que un 1% de la población sexualmente activa tiene verrugas genitales; 4% de la población



podrían tener lesiones por VPH identificadas a través de colposcopia; cerca de un 10% de la población serían VPH positivos aunque tendrían una colposcopia negativa. Un 60% de la población podrían tener cicatrices serológicas que indicarían que en algún momento se han expuesto a algún tipo de VPH y por último el 25% de la población femenina en edad reproductiva nunca se ha infectado <sup>18</sup>.

En el mundo la mayor frecuencia de VPH-AR se encuentran en África y América Latina (16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58) de éstos el más frecuente en América Latina es el tipo 16. En Centroamérica y Suramérica también son frecuentes los tipos 33, 39 y 59 <sup>18</sup>.

### **1.5 Periodo de incubación**

El periodo de incubación del VPH es muy variable, la mayoría de los autores reporta que puede ser de dos a tres meses<sup>19</sup>, aunque algunos otros reportan que dicho periodo puede ser de años<sup>20</sup>. La mayoría de las infecciones transcurren sin lesiones aparentes y el 30% de ellas desaparecen sin dejar evidencias de la infección<sup>21</sup>. Un porcentaje pequeño de las infecciones persisten al cabo del tiempo provocando lesiones detectables a simple vista o mediante procedimientos médicos como la prueba de Papanicolaou (Pap) o la colposcopia.

## **1.6 Manifestaciones clínicas y subclínicas de la infección por Virus del Papiloma Humano**

La forma *clínica* se manifiesta generalmente como lesiones planas o verrugosas, blanquecinas en zonas húmedas genitales, visibles a la vista, pero también puede darse la forma *subclínica* en donde la lesión pueden ser planas o de diferentes formas topográficas (atípicas), que sólo son visibles a través de colposcopia, y en aquellos casos donde la lesión en el tejido esta ausente, fase denominada infección *latente u oculta*, sólo pueden ser diagnosticadas por aislamiento del ADN de las células donde el VPH se ha replicado<sup>22</sup>.

## **1.7 Carga viral de Virus del Papiloma Humano**

Otra situación a considerar es la intensidad de la infección. Con relación a la carga viral, existen algunos estudios donde se evalúa su relación con la presencia de displasias y cáncer in situ<sup>23, 24</sup>. Asimismo, reportan que las mujeres con citología normal pero con carga viral alta del tipo 16, tienen un riesgo creciente para el desarrollo de neoplasias malignas intracervicales (NIC), sobre todo si la carga viral alta persiste a través del tiempo<sup>25, 26</sup>.

## **1.8 Conducta sexual**

El inicio temprano de relaciones sexuales (antes de los 20 años) y el número de compañeros sexuales aumentan el riesgo de CaCu. La literatura reporta prevalencias de VPH cervical o vulvar entre 17 y 21% en mujeres con una pareja sexual y prevalencias entre 69 y 83% en mujeres con 5 o más parejas sexuales<sup>20</sup>.

Biswas y col.<sup>27</sup> en 1997, reportan en un estudio de casos y controles realizado en la India, que el CaCu esta asociado con el inicio de la vida sexual antes de los 18 años y a las relaciones sexuales extramaritales.

Estudios realizados en sexoservidoras la frecuencia de infección por VPH 16, 18, 31 y 58 es hasta 14 veces más alta que en la población general<sup>20</sup>.

La promiscuidad sexual del hombre también constituye un factor de riesgo dado que en sus múltiples contactos sexuales se contamina con VPH, que posteriormente, trasmite a su pareja.

### **1.9 Paridad**

Muñoz N y col.<sup>28</sup> en 2002, reportaron a través de un estudio multicéntrico la presencia de una importante asociación entre CaCu y mujeres con siete u ocho partos (Razón de Momio (RM)=3.8; Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) 2.7-5.5). Esta asociación fue menor cuando el número de partos descendió a dos o tres (RM=2.3, IC95% 1.6-3.2).

### **1.10 Uso de métodos anticonceptivos**

Moreno y col.<sup>29</sup> reportaron que las mujeres que alguna vez usaron anticonceptivos hormonales tenían una probabilidad 1.5 veces mayor de desarrollar cáncer cervical que los controles; esta asociación se incrementó de manera considerable cuando el tiempo de uso fue entre cinco y nueve años

(RM=2.82; IC95% 1.46–5.42) sin embargo, el estudio no proporciona información sobre el tipo o la dosis empleada.

### **1.11 Tabaquismo y Dieta**

Las mujeres fumadoras tienen un riesgo mayor de padecer de cáncer del cuello uterino que las mujeres no fumadoras. Diversos estudios han demostrado que en el moco cervical (sustancia que reviste la mucosa del cuello del útero) hay una concentración elevada de sustancias provenientes del consumo de tabaco, entre ellas el N-nitrosamina, detectado por primera vez en 1997<sup>30</sup>.

Otro estudio reportado por Kjellberg y col.<sup>31</sup> reportó asociación entre tabaquismo y Neoplasias Intracervicales (NIC) grado II y III (RM= 2.6; IC95% 1.7– 4.0).

Atalah<sup>32</sup> reporta que el tabaquismo, y la conducta sexual son los principales factores de riesgo para el CaCu; es decir, el CaCu está inversamente asociada a la edad del primer parto (RM=3.37, IC95% 2.0-5.3, en mujeres jóvenes) y directamente asociada con el número de embarazos y con el tabaquismo (RM=2.8, IC95% 1.5-5.5).

En este estudio también se evaluó la dieta y los resultados del estudio mostraron que el alto consumo de betacaroteno, vitamina C, E y fibra disminuyeron la probabilidad de desarrollar CaCu (RM=0.6, IC95% 0.5-0.8).

### **1.12 Infecciones cérvico-vaginales**

Anttila y col.<sup>33</sup> a través de un estudio de casos y controles realizado en Finlandia, Noruega y Suecia, presentan evidencia de que la *Chlamydia trachomatis* está asociada con un aumento del riesgo de desarrollar CaCu. La *Chlamydia trachomatis* tiene 18 serotipos diferentes y de ellos el que presentó mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad fue el serotipo G (RM ajustada= 6,6, IC95% 1.6-27.0).

### **1.13 Sistema inmunológico deprimido**

La literatura reporta que algunos factores genéticos o enfermedades como el SIDA, así como las quimioterapias y el consumo de drogas suelen provocar la depresión del sistema inmunológico de la persona y a su vez la predisponen a la presencia de infección por VPH.

Levi<sup>34</sup> en un estudio realizado en Brasil, en mujeres infectadas por virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) encontró que el 98% de ellas estaban infectadas por VPH, con un promedio 3.1 tipos del virus. Los tipos más frecuentes fueron la 6 (39%), 18 ( 24%) y 16 ( 22.5%).

En otro estudio, del mismo autor<sup>35</sup>, se informa que las personas con inmunosupresión grave (CD(4)/microL<100) tienen mayor riesgo de presentar una anomalía citológica y alta carga viral de VPH de alto riesgo.

Palefsky y col.<sup>36</sup> reportan en un estudio entre mujeres con VIH positivas y VIH negativas que la infección por VPH es mucho más frecuente en las mujeres VIH-positivo con un recuento de células CD4 menor a 200/mm<sup>3</sup>, independiente de la carga de ácido ribonucleico (ARN) de VIH, seguidas por las mujeres con un recuento de células CD4 mayor a 200/mm<sup>3</sup> y una carga de ARN de VIH mayor que 20.000 copias/mL y finalmente aquellas con un recuento de células CD4 mayor a 200/mm<sup>3</sup> y una carga de ARN de VIH menor a 20.000 copias/mL. Otros factores de riesgo entre las mujeres VIH-positivo fueron los antecedentes étnicos/raciales (afroamericana vs. caucásica, RM=1.64), el consumo de cigarrillos ('sí' vs. 'no', RM=1,55), y ser joven (<30 años vs. >40 años RM=1,75).

#### **1.14 Nivel Socio-económico**

El nivel socio-económico es otro de los factores asociados a la presencia de CaCu, ya que la mayoría de las mujeres que presentan esta enfermedad tienen una escolaridad baja, ingresos económicos escasos y falta de acceso a los servicios de salud.

#### **1.15 Falta de acceso a los Servicios de Salud**

La citología vaginal (Pap), en países desarrollados ha demostrado ser un excelente método de tamizaje, disminuyendo considerablemente la mortalidad por CaCu<sup>37-42</sup>; sin embargo, estudios epidemiológicos, realizados en México por personal del Instituto Nacional de Salud Pública<sup>43, 44</sup> y el IMSS<sup>45</sup>, han puesto en evidencia que existe actualmente una baja cobertura del programa de detección temprana de CaCu aún en zonas urbanas. Asimismo se informa que la práctica

de una citología exfoliativa es más común en mujeres sanas que en aquellas que son diagnosticadas como CaCu; además de que el seguimiento de mujeres con Pap positivo para lesión maligna no es el adecuado ya que más de la mitad de las mujeres que se realizan una citología no acuden posteriormente para la obtención de los resultados y mucho menos para tratamiento y control<sup>46</sup>.

Asimismo, estudios de tipo cualitativo, realizados para el estado de Oaxaca y el Distrito Federal<sup>47</sup> demostraron que existen factores de tipo cultural directamente vinculados con la falta de utilización del servicio de detección oportuna de CaCu. Estos factores son la desconfianza de la pareja hacia la atención ginecológica, el desconocimiento del riesgo de no hacerse la prueba citológica oportunamente, mitos existentes entre la población femenina en relación a la sexualidad, además de una infraestructura pobre, sobre todo en las zonas marginadas del interior de la república.

Existen varias razones para considerar al CaCu como un relevante problema de salud pública, aún cuando el sitio de localización de la enfermedad resulta de fácil acceso para los procedimientos de detección. Además, de la existencia de diversos tratamientos que permiten la limitación del proceso patológico en etapas iniciales; pese a ello, esta entidad nosológica se sigue diagnosticando frecuentemente en etapas clínicas avanzadas y en mujeres jóvenes<sup>48,49</sup>.

En México se han realizado diversos estudios sobre CaCu, algunos de tipo descriptivo y otros de casos y controles<sup>50-55</sup>. Éstos últimos se han enfocado al

estudio de los factores de riesgo asociados a CaCu o a las lesiones premalignas. Otros, han evaluado la carga viral y el desarrollo NIC, y, algunos mas han estudiado las variantes y subvariantes de VPH en población mexicana<sup>56,57</sup>. Estos últimos se han enfocado al estudio de los factores de riesgo asociados a CaCu o bien, a las lesiones premalignas. Estos estudios han ampliado nuestro conocimiento en el área, pero hasta el momento no se ha evaluado si la alta carga viral es un factor predictivo para CaCu invasor en mujeres mexicanas; asimismo, no se han evaluado modelos comparativos con distintos factores de riesgo para CaCu y carga viral, ni la posible relación de estos factores con los principales tipos de VPH.

Asimismo, se desconocen las razones que favorecen la presencia de un tipo de VPH u otro en la población femenina; así como las razones por las cuales algunas mujeres persisten con la infección por VPH.

Esta situación nos lleva a pensar que, como cualquier proceso infeccioso, no todas las mujeres que tienen contacto con el agente desarrollan la enfermedad, sino que la presencia de la misma puede estar condicionada por las siguientes situaciones:

- presencia de otros factores de los cuales ninguno *per se* resulta suficiente.
- mayor patogenicidad de algunos tipos de VPH.
- la carga viral de VPH



## **2. HIPOTESIS**

El desarrollo de cáncer cérvico-uterino depende no sólo de la presencia de virus de papiloma humano de alto riesgo, sino de la carga viral y de factores asociados tanto a la historia sexual y reproductiva, así como a la utilización y accesibilidad a los servicios de salud.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo General**

Caracterizar mujeres con CaCu invasor e infectadas con VPH-AR (Casos) y compararlas con mujeres sin CaCu (Controles), con el propósito de identificar los factores que pueden favorecer el desarrollo del CaCu invasor.

El grupo de controles se constituyó en dos subgrupos:

### **3.2 Objetivos Específicos**

- 3.2.1** Describir los aspectos demográficos, sociales, gineco-obstétricos, económicos, de género, accesibilidad y utilización de servicios de salud para cada uno de los grupos de estudio.
- 3.2.2** Evaluar la asociación de la carga viral de VPH-AR y factores antes mencionados.
- 3.2.3** Evaluar el efecto de los factores de riesgo en estudio en mujeres con CaCu y VPH tipo 16 y en mujeres con CaCu y otros tipos de VPH-AR.
- 3.2.4** Establecer comparaciones entre los grupos antes mencionados con relación a:
  - Percepción y conocimiento de la enfermedad (CaCu)
  - Percepción, conocimiento y práctica de la prueba de Papanicolaou.

## 4. MATERIAL Y METODOS

### 4.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio multinivel<sup>58</sup>, es decir, se obtuvo información a partir de cuatro niveles: 1) nivel molecular, consistente en la identificación y tipificación de VPH, 2) nivel celular, a través de citología del cervix uterino para realizar la prueba de Papanicolaou (Pap), 3) nivel individual, consistente en información de tipo personal y de las características clínicas y 4) nivel grupal, consistente en el análisis de tipo epidemiológico y cualitativo, ambos para los grupos de casos y controles. Por otra parte, se considera un estudio multimétodo, ya que emplea diversas técnicas metodológicas, tanto de tipo cuantitativo como cualitativo (Figura 2).

		Molecular y Celular	Individual	Grupal
<b>M U L T I M E T O D O</b>	<b>Cuantitativo</b>	Tipificación VPH	Toma de muestras	Estudio de Casos y controles (Análisis de la información)
		Citología PAP	Estudio de Casos y controles (Cuestionario)	
	<b>Cualitativo</b>		Entrevista a profundidad	Análisis de la Información

Figura 2: Diseño del estudio. Elaborado a partir de la hipótesis y objetivos del estudio.

Dentro de las técnicas cuantitativas, el eje principal lo constituye un estudio de casos y controles pareado individualmente<sup>59</sup>, cuyo propósito fue recopilar información a nivel molecular (VPH), celular (Pap) e individual (aspectos sociodemográficos, económicos, antecedentes gineco-obstétricos y uso de servicios de salud). Asimismo, se evaluó el efecto de éstos factores de riesgo en mujeres con CaCu y VPH tipo 16 y en mujeres con CaCu y otros tipos de VPH-AR.

El propósito de la parte cualitativa fue identificar las características individuales y familiares que permiten una demanda y utilización exitosa del Pap, o bien identificar las barreras que impiden dicho éxito, tanto en las mujeres diagnosticadas con CaCu invasor como en aquellas que fungieron como controles. Así como establecer comparaciones en aspectos relacionados con la percepción y conocimiento de la enfermedad y aspectos relacionados con el acceso a la atención, la efectividad, la calidad y la eficiencia del programa.

#### **4.2 Selección de casos y controles**

Se tomaron como casos a mujeres con diagnóstico histopatológico de CaCu invasor, en cualquier estadio, sin tratamiento previo, y que fueran residentes, por lo menos durante el año previo al diagnóstico, de los estado de México, Morelos, Veracruz y el Distrito Federal.

Los casos fueron reclutados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de la ciudad de México, en cinco clínicas de displasias de la Secretaría de Salud del estado de Veracruz (Coatzacoalcos, Poza Rica, Río Blanco, Veracruz y Xalapa) y en la clínica de displasias de la de la Secretaría de Salud de la ciudad de Cuernavaca, entre enero del 2000 y septiembre del 2001. La identificación de los casos se realizó en la consulta externa de acuerdo a la signología observada y a los resultados de los exámenes realizados en el primer nivel de atención. Cabe aclarar que las mujeres incluidas como caso fueron aquellas que resultaron positivas en el estudio citológico realizado en las unidades médicas participantes. La confirmación del diagnóstico se hizo a través de colposcopia realizada en cada una de las clínicas de displasias y del estudio histopatológico realizado en el INCan.

Para cada uno de los casos identificados se eligieron dos controles, que fueran mujeres residentes del mismo estado que el caso índice, con edad comprendida en un intervalo de  $\pm 5$  años, con antecedente de vida sexual y sin antecedente de haber padecido algún tipo de cáncer. Los controles fueron seleccionados entre los acompañantes de pacientes que asistían al INCan o bien a las clínicas de displasias y que se encontraban en las salas de espera, donde se hacia la invitación para participar en el estudio. A todos los controles se les tomó una citología vaginal y una muestra para identificar VPH-AR.

Los controles cuyo resultado citológico reportó alguna alteración y/o datos de proceso infeccioso, o bien, la captura de híbridos fue positiva a la presencia de

VPH-AR, fueron canalizados a las unidades médicas correspondientes, según su condición de adscripción, con el propósito de que se les proporcionara el tratamiento correspondiente y/o su control posterior.

Los diagnósticos citológico e histopatológico de los casos y los diagnósticos citológicos de los controles fueron realizados en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cancerología y la detección y tipificación de VPH-AR, tanto en casos como en controles, en el Laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Las laminillas y los tubos de ensayo con muestras para VPH se empacaron en hieleras y fueron enviadas a través de paquetería desde los sitios de toma al INCan por el personal encargado de la toma de las mismas. La recepción de la muestras en el INCan fue dentro de las siguientes 24 a 48 hrs. Los resultados también se enviaron por paquetería, de ocho a 10 días después de la recepción de las muestras.

#### **4.3 Tamaño de la muestra y poder del estudio**

La determinación del tamaño de muestra se basó en la estimación del riesgo relativo, observado en mujeres que se han realizado el Pap y en la prevalencia de la Pap en población urbana y rural.

Clarke y col.<sup>60</sup> reportan una disminución en el riesgo de desarrollar CaCu de 2.7 veces (OR=0.37) al realizarse esta prueba, mientras que la reportada por Lazcano y col.<sup>44</sup> fue mayor, 3.57 (OR=0.28), asimismo menciona que la proporción de mujeres menores de 49 años que cuentan con al menos un Pap es de 65% en el medio urbano y de 30% en el medio rural. Esta última proporción también se obtuvo en un estudio realizado en 1997 por el Instituto Nacional de Salud Pública<sup>61</sup>, en comunidades marginadas con menos de 2,500 habitantes de 18 entidades federativas, donde la prevalencia de la práctica de la prueba de Papanicolaou varió entre el 20 y el 42.6%, siendo en promedio del 31%.

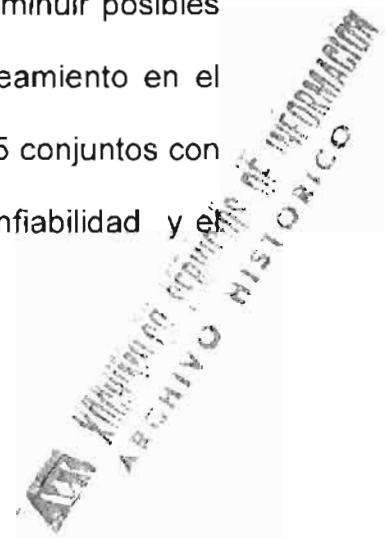
Con base en los datos antes mencionados, se realizaron diversos ejercicios para el cálculo del tamaño de muestra, a través del paquete Epi-Info 2000.

Los resultados de este ejercicio fueron los siguientes:

- a) Area urbana: prevalencia de 65%, OR=0.28 y dos controles por caso, el tamaño mínimo requerido de la muestra es de 39 casos y 78 controles, con un poder estadístico del 84.8%, mismo que se puede incrementar hasta 99.3% si el número de casos se eleva a 77.
  
- b) Area rural: prevalencia de 30%, OR=0.28 y dos controles por caso, el tamaño mínimo de la muestra fue de 59 casos y 118 controles, con un poder estadístico del 79.3%, mismo que se elevó a 96% con 95 casos.

Finalmente, se decidió tomar un valor inferior a las OR reportadas por la literatura, es decir, 2.0 (0.5), así como las prevalencias de exposición reportadas por Lazcano<sup>44</sup> (30 y 65%), obteniendo así un tamaño de muestra de 228 casos y 456 controles, con dicho tamaño el poder estadístico resultó >80%.

En nueve de los casos (3.9%) la muestra biológica fue insuficiente para identificar DNA de VPH-AR, al igual que en dos de los 456 controles (0.4%). De los 219 casos restantes, cuatro no tuvieron suficiente muestra para identificar VPH16; de igual manera en 18 de los 454 controles. La muestra final con datos válidos para este trabajo fue de 215 casos y 420 controles (**Figura 3**). Cabe mencionar que, a fin de aumentar la eficiencia estadística y disminuir posibles sesgos asociados a factores de confusión, se mantuvo el pareamiento en el análisis aunque con razón variable de los conjuntos, es decir, 205 conjuntos con razón de 2:1 y 10 conjuntos con razón de 1:1. El nivel de confiabilidad y el poder del estudio se mantuvieron ( $\alpha=95\%$  y  $\beta>80\%$ ).



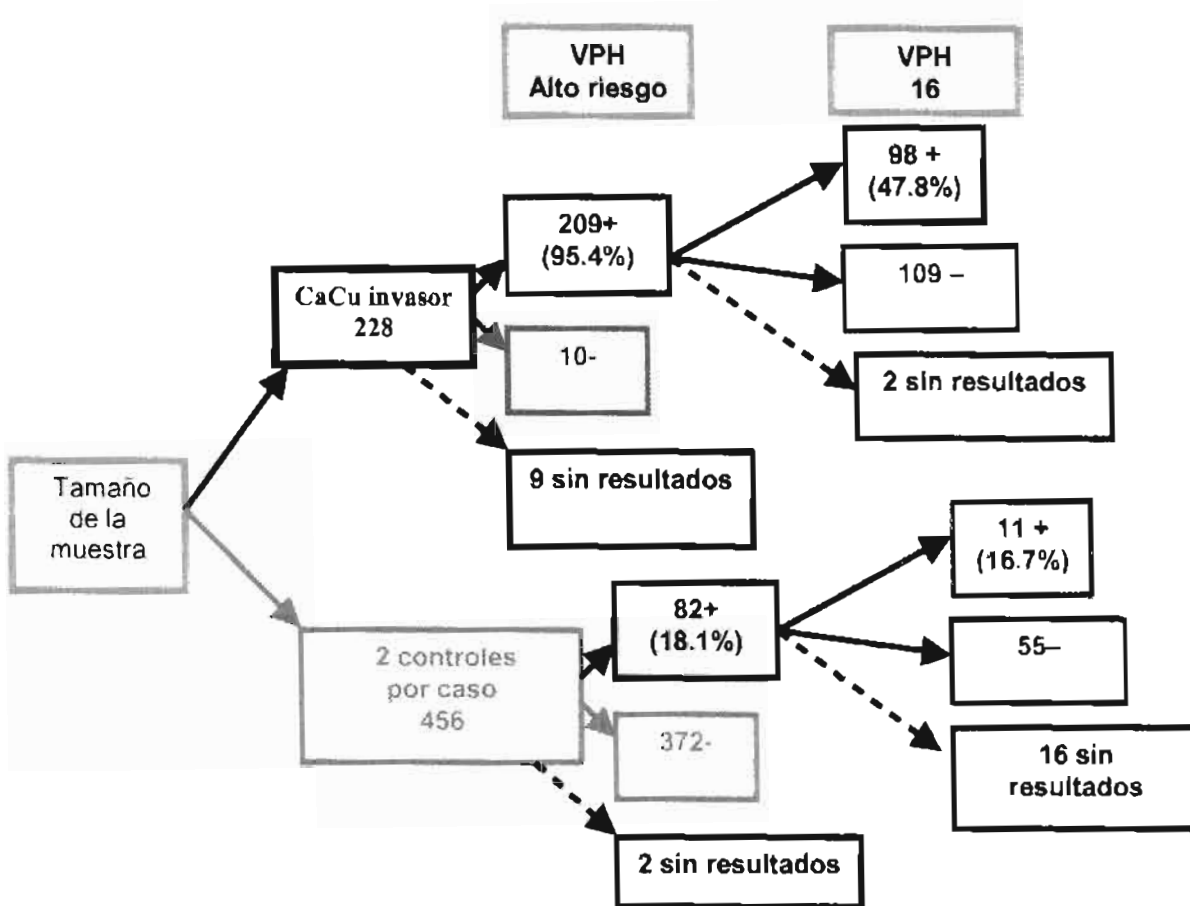


Figura 3: Población de estudio. Elaborado a partir de los resultados de la prueba de captura de híbridos.

Para el componente cualitativo se realizaron 130 entrevista a profundidad en los casos, 200 en los controles y 20 en esposos de los casos, a partir de esas entrevistas se tomaron dos muestras aleatorias conformadas con 20 casos, 20 controles y 11 esposos de las mujeres con CaCu.



#### **4.4 Criterios de inclusión y exclusión**

Los casos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- a) Ser residente de los estados de Morelos, Veracruz y el Distrito Federal por lo menos el año previo al diagnóstico.
- b) Tener un diagnóstico "nuevo" de CaCu invasor, diagnosticado por Pap y biopsia.
- c) No haber recibido tratamiento.
- d) Aceptar participar voluntariamente en el estudio.

Los controles reunieron los siguientes criterios de inclusión:

- a) Ser residente de los estados de Morelos, Veracruz y el Distrito Federal por lo menos los últimos 12 meses.
- b) Asistir como acompañante de usuarios del INCan o de las clínicas de displasia en los Estado de Morelos y Veracruz.
- c) Tener una edad con intervalo de +-5 años con respecto a la edad del caso.
- d) Referir vida sexual.
- e) Sin antecedente de histerectomía.
- f) Sin antecedentes de cáncer.
- g) Aceptar participar voluntariamente en el estudio.

Por otra parte fueron excluidos del estudio los casos o controles que presentaron las siguientes características:

- a) Casos con diagnóstico por biopsia diferente a CaCu invasor.
- b) Controles con resultado por Pap de CaCu in-situ o invasor.

#### **4.5 Variables de estudio**

Las variables incluidas en el cuestionario fueron las siguientes:

- a) Variables dependiente: Cáncer cérvico-uterino invasor.
- b) Variables independientes: demográficas, socio-económicas, antecedentes gineco-obstétricos, actividad sexual e infección por VPH.

Los aspectos demográficos incluyeron: edad, estado civil, alfabetismo, escolaridad, lugar de nacimiento y de residencia.

El nivel socio-económico incluyó: gasto familiar mensual, persona jefe de familia, antecedente de trabajo la semana anterior, materiales de construcción de la vivienda y disponibilidad de servicios.

Los antecedentes gineco-obstétricos se exploraron a través de las siguientes variables: número de embarazos, partos, cesáreas y abortos, presencia de infecciones vaginales y uso de anticonceptivos hormonales.

La actividad sexual se evaluó a través de la edad de inicio de vida sexual activa, número de compañeros sexuales y circuncisión en la pareja.

Finalmente se incluyeron también el antecedente consumo de tabaco y de alcohol y antecedentes familiares de cáncer en la familia.

Para evaluar el nivel socio-económico se construyó un índice que incluyó las siguientes variables: Número de contribuyentes al ingreso familiar, situación de la vivienda, materiales de construcción de la vivienda en piso, techo y muros de la vivienda y disponibilidad de cocina, de agua entubada, tratamiento del agua de consumo, forma de eliminación de excretas, disponibilidad de luz eléctrica y número de focos en la vivienda. Dicho índice tuvo una buena confiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach = 0.74) y permitió clasificar a los participantes en tres niveles: bajo, medio y alto.

#### **4.6 Consentimiento informado**

Previo a la entrevista y a la toma de muestras, a cada caso o control se le daba por escrito y de manera verbal una explicación clara y detallada de su participación en el estudio (entrevista y toma de exudado vaginal para las pruebas de Pap y VPH-AR). Posteriormente se le solicitó su firma o su huella dactilar para el consentimiento informado.

#### **4.7 Entrevista**

Los casos y los controles fueron entrevistados en el INCa y en las clínicas de displasias a través de un cuestionario estandarizado y previamente validado, durante la prueba piloto a fin de evaluar su consistencia, el orden lógico de las preguntas, evitar repeticiones y estandarizar el interrogatorio. La entrevista se

realizó antes de la toma de las muestras, tanto en los casos como en los controles.

La parte cualitativa de estudio se llevó a cabo a través de entrevistas a profundidad, utilizando una guía de entrevista con preguntas generadoras agrupadas en seis rubros: i) Subjetividad, ii) Familia, iii) Género, iv) Conocimientos, v) Prácticas y vi) Servicios. Las entrevistas fueron grabadas y posteriormente transcritas y se llevó a cabo un análisis de discurso siguiendo las técnicas de la teoría fundamentada<sup>62</sup>. Este análisis se realizó para cada uno de los grupos (casos, controles y esposos) y en cada una de las muestras.

#### **4.8 Personal participante y capacitación**

El personal que participó en la investigación fue el siguiente:

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan): un médico ginecólogo adscrito al servicio de Ginecología, quien fue el responsable de la capacitación de una enfermera para la toma de las muestras de Pap y VPH.

Tres enfermeras tituladas, responsables de la encuesta dirigida a casos y controles. Una de ellas, fue la encargada de la toma de muestras en el INCan y en la clínica de displasias en el Estado de Morelos. Asimismo, fue la responsable de la capacitación de las enfermeras de las clínicas de displasia en el Estado de Veracruz.

En las Clínicas de Displasia del Estado de Veracruz, el personal participante fue el siguiente:

Cinco médicos ginecólogos colposcopistas adscritos a cada una de las clínicas de displasia del estado de Veracruz (Coatzacoalcos, Poza Rica, Río Blanco, Veracruz y Xalapa), quienes fueron los responsables de identificar los casos de CaCu invasor.

Cinco enfermeras, adscritas a cada una de las clínicas de displasia, responsables de la encuesta dirigida a casos y controles y de la toma de muestras (Pap y VPH).

El personal que participó en la recolección de la información fue capacitado previamente a través de la aplicación de las entrevistas a pacientes con diagnóstico de CaCu identificados en el INCan pero que no participaron en el grupo de estudio.

La capacitación para la encuesta dirigida a casos y controles se realizó por parte de la investigadora responsable del proyecto, tanto en el INCan como en las Clínicas de Displasia del estado de Veracruz

#### **4.9 Prueba piloto**

La prueba piloto se llevó a cabo en el INCan, con la finalidad de evaluar los instrumentos, los procedimientos y los tiempos para la recolección de la información. Esta prueba consistió en entrevistar a 15 pacientes con CaCu y 15

mujeres que se encontraban en la sala de espera como acompañantes de algún paciente, ambos grupos no formaron parte de la muestra de este estudio.

Con base en los resultados, se procedió a incorporar las observaciones en el cuestionario y posteriormente se inició la recolección de la información.

#### **4.10 Prueba para VPH**

Se tomó una muestra de células del canal endocervical para identificar el VPH-AR, empleando para ello el cepillo proporcionado con las instrucciones específicas del proveedor<sup>63</sup> (Digene Cervical Sampler, Digene Corp., Gaithersburg, MD, USA). Las muestras se conservaron a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento, una semana después. La técnica empleada para la identificación de VPH-AR fue la Captura de Híbridos II (CH-II)<sup>63</sup> que permite la detección cuantitativa y cualitativa de 13 tipos de DNA de VPH-AR (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68). La bióloga encargada de la realización de la Captura de Híbridos desconocía si la muestra procedía de casos o de controles.

Las muestras fueron desnaturalizadas y posteriormente la mezcla de las 13 sondas de VPH fueron hibridadas con un cocktail específico de ácido ribonucleico (RNA) de VPH-AR. Cada muestra conteniendo el híbrido (DNA: RNA), se colocó en una microplaca y posteriormente se agregaron anticuerpos anti-híbridos conjugados con fosfatasa alcalina. Los anticuerpos específicos se

detectaron agregando un sustrato quimioluminiscente (CDP-Star with Emerald II).

El sustrato reacciona con la fosfatasa alcalina unida a los híbridos emitiendo luz, la cual es medida como Unidades Relativas de Luz (URL) en un luminómetro (DML 2000, Digene Corp.). La intensidad de la luz emitida denota la presencia o ausencia de ADN de HPV en las muestras. El parámetro empleado como control positivo es una solución conteniendo 1pg/ml de una construcción de DNA que contiene VPH-AR.

El punto de corte empleado para identificar presencia de DNA de VPH-AR fue 1.0 pg/mL= 1 URL, es decir las muestras <1.0 pg/mL fueron consideradas como negativas para DNA de VPH-AR, mientras que las  $\geq 1.0$  pg/mL fueron consideradas como positivas. Para fines de análisis, y de acuerdo con la distribución observada de las URL en nuestra población de estudio, se establecieron tres categorías: + = baja carga viral (1 a 49 pg/mL), ++ = carga viral intermedia (50 a 499 pg/mL) y +++ = alta carga viral (>499 pg/mL), la proporción de casos en cada una de estas categorías fue de 32% aproximadamente.

En un intento por validar estos puntos de corte, llevamos a cabo un análisis de sensibilidad y especificidad de los mismos. La sensibilidad fue de 95.8%, la especificidad 84.8% y el valor predictivo positivo de 76.3%. Por último el área

bajo la curva tuvo un valor de 93.3%, sugiriendo un excelente desempeño de nuestro punto de corte.

La técnica empleada para la identificación del tipo 16 fue la Captura de Híbridos I (CH-I), en conjunción con el kit de prueba para VPH 16 (Diseño Corp. Gaithersburg, MD USA) <sup>63</sup>.

#### **4.11 Análisis de la información**

##### **4.11.1 Cuantitativo**

La información recolectada en los cuestionarios y los resultados de las citologías, de las biopsias y de la captura de híbridos fue capturada en una base de datos empleando para ello el paquete D-Base IV.

La información se validó por medio de doble captura y por frecuencias simples. El análisis de variables continuas se realizó a través de medidas de tendencia central y de dispersión a 95% de confianza. El análisis pareado se utilizó para el cálculo de razones de momios y estimación de intervalos de confianza a 95% para las variables categóricas <sup>64, 65</sup>. Finalmente se estimaron las razones de momios ajustadas, a través de modelos de regresión logística condicionada <sup>66</sup> con una razón variable de conjuntos, empleando para ello el paquete estadístico STATA 7.0 <sup>67</sup>.



#### **4.11.2 Cualitativo**

Las entrevistas fueron grabadas y posteriormente transcritas y se llevó a cabo un análisis de discurso siguiendo las técnicas de la teoría fundamentada<sup>68-77</sup>, con apoyo del programa Atlas-ti. Este análisis se realizó con una muestra aleatoria del total de entrevistas para cada uno de los grupos de estudio (casos, controles y esposos de los casos).

## 5. RESULTADOS Y DISCUSION

### 5.1 Análisis Cuantitativo

En la primera parte de esta investigación, y cubriendo los primeros tres objetivos específicos del proyecto, se evaluaron los factores asociados a la presencia de CaCu, los resultados de este apartado se encuentran reportados en el artículo titulado: *Factores de riesgo en cáncer cérvico-uterino invasor en mujeres mexicanas*, mismo que ya fue publicado por la Revista de Salud Pública de México (**Anexo 1**).

Dentro de los resultados más importantes se pueden mencionar los siguientes:

La distribución proporcional de los casos y los controles según entidad federativa fue la siguiente: Veracruz: 38%, Morelos: 12%, Estado de México: 29% y Distrito Federal: 21%. El promedio de edad para los casos fue de 49.2 años y para los controles de 48.2 años, con una edad mínima de 25 y 22 años y una edad máxima de 92 y 87 años, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $t = 3.75$ ,  $p = 0.46$ ). El 56% de los casos tuvo una edad menor de 50 años. La distribución de los casos según la etapa clínica de CaCu al ingresar al estudio fue la siguiente: estadio I: 21.8%; estadio II: 39.1%; estadio III: 33.1% y estadio IV: 2%. En el 4% (9 pacientes) de los casos, no fue posible determinar la etapa clínica, debido a que las pacientes acudieron a consulta en una sola ocasión. El tipo histológico, de acuerdo con el reporte de la biopsia, en el 87.8% de los casos fue cáncer epidermoide, seguido de adenocarcinoma (9.4%) y carcinoma adenoescamoso (2.8%). El resultado de la

prueba de Papanicolaou, de acuerdo con la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP)<sup>78</sup>, en el 78% de los controles, fue normal; en el 12% se reportó inflamación y atrofia; en el 5% se presentó algún grado de neoplasia intracervical (NIC I 4.2%; NIC II 0.2 % y NIC III 0.7%), y en el 4% se reportó presencia de proceso infeccioso (**Cuadro 1**).

**Cuadro 1**  
**CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO**  
**2000-2001**

VARIABLES	% casos n=215	% controles n=420	p
Lugar de residencia			
Distrito Federal	20.5	21.0	
Estado de México	29.3	28.8	
Morelos	12.1	11.9	
Veracruz	38.1	38.3	1.00*
Grupo de edad			
<35	15.0	14.0	
35-49	42.6	42.1	
50-74	38.3	39.7	
>74	4.1	4.2	
Edad Promedio	49.2 años	48.2 años	0.82**
Alteraciones histopatológicas			
Normal		78.4	
Inflamación y atrofia		12.1	
Inflamación severa		0.2	
NIC I		4.2	
NICII		0.2	
NIC III		0.7	
Ca epidermoide	87.8		
Adenocarcinoma	9.4		
Ca Adenoescamoso	2.8		
Otras infecciones		4.2	
Total	100.0	100.0	

\*  $\chi^2$

\* t-student

### 5.1.1 Análisis pareado

En el **cuadro 2** se observa que el analfabetismo y la baja escolaridad se encontraron fuertemente asociadas con el CaCu invasor; es decir, las mujeres sin ningún grado de escolaridad tienen 12.5 veces más probabilidad de presentar CaCu invasor en comparación con las que cursaron 7 o más años. La falta de seguridad social fue otro factor muy importante para la presencia de la enfermedad, siendo la probabilidad hasta casi seis veces mayor en aquellas mujeres que carecen de ella.

El consumo de tabaco en algún momento de la vida mostró una razón de momios pareada (RMp) igual a 0.73 (IC 95% =0.52-1.04).

**Cuadro 2**  
**FACTORES SOCIO-ECONOMICOS ASOCIADOS A**  
**CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR\***

VARIABLES	RMp**	I.C. 95%***	p
Analfabetismo	4.75	2.94-7.69	0.000
Escolaridad			
> 6años	1.00		
1 a 6 años	3.24	1.97-5.33	0.000
Ninguna	12.51	6.51-24.06	0.000
Sin Seguridad Social	5.72	3.28-9.99	0.000
Consumo de tabaco en algún momento de su vida	0.73	0.52-1.04	0.159
Consumo de tabaco actualmente	1.00	0.44-2.26	1.00
Consumo de tabaco			
Nunca	1.00		
Alguna vez	1.26	0.77-2.08	0.359
Actualmente	0.88	0.49-1.58	0.671

\*Información recolectada entre enero del 2000 y julio del 2001

\*\* RMp= Razón de Momios Pareada

\*\*\*I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

De los antecedentes gineco-obstétricos, el antecedente de embarazo presenta una RMp de 3.4. Las mujeres con cuatro y más partos tienen 4.1 veces más probabilidad de presentar CaCu invasor. El uso de anticonceptivos incrementa la probabilidad de CaCu invasor en 82% y específicamente en el caso de los hormonales la probabilidad es 57% mayor en los casos con respecto al grupo referente, sin embargo dicho resultado no fue estadísticamente significativo (Cuadro 3).

**Cuadro 3**  
**FACTORES GINECO-OBSTETRICOS ASOCIADOS A**  
**CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR\***

VARIABLES	RMp**	I.C. 95%***	p
Menarca < 12 años	1.29	0.78-2.16	0.319
Antecedente de embarazo	3.45	1.00-11.90	0.05
Número de embarazos			
Cero	1.00		
1 a 3	1.61	0.44-5.83	0.468
4 y más	4.09	1.19-14.15	0.026
4 y más nacidos vivos	2.84	1.89-4.28	0.000
Uno y más nacidos muertos	1.59	0.86-2.91	0.135
Antecedente de aborto	0.88	0.62-1.26	0.487
Número de Partos			
Cero	1.00		
1 a 3	1.57	0.77-3.17	0.212
4 y más	4.25	2.15- 8.38	0.000
Menstruación activa	1.25	0.70-2.23	0.46

\*Información recolectada entre enero del 2000 y julio del 2001

\*\* RMp= Razón de Momios Pareada

\*\*\*I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

Las mujeres con antecedente de infecciones vaginales en los últimos tres meses tienen 2.7 veces más probabilidad de desarrollar CaCu invasor. Por otra parte, las mujeres que no consultan su proceso infeccioso cérvico-vaginal con el médico tienen una probabilidad de desarrollar la enfermedad 45% mayor con respecto a aquellas que sí consultan al médico; sin embargo este resultado no fue

estadísticamente significativo. En relación a la sintomatología explorada pudimos observar que aquella que permite identificar procesos infecciosos cérvico-vaginales, tales como el prurito (RMp=1.45, IC95% 1.02- 2.07), la presencia de leucorrea (RMp= 2.71, IC95% 1.79-4.10) y el mal olor de ésta última (RMp= 3.42, IC95% 1.79-6.52), estuvo asociada a la presencia del cáncer CaCu invasor. Otra sintomatología asociada con la presencia de la enfermedad, fue el incremento en la duración del periodo menstrual (RMp= 3.55, IC95% 2.05-6.12), la hipermenorrea (RMp= 3.69, IC95% 2.24-6.08) y la dispauremia (RMp= 3.69, IC95%1.04-2.65) (**Cuadro 4**).

**Cuadro 4**  
**FACTORES GINECOLOGICOS ASOCIADOS A CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR\***

VARIABLES	RMp**	I.C. 95%***	p
Conocimiento de los métodos anticonceptivos	3.02	1.79-5.10	0.000
Uso de Métodos anticonceptivos actualmente	1.82	1.20-2.75	0.004
Uso de métodos anticonceptivo hormonales	1.57	0.67-3.67	0.295
Antecedente de Infecciones vaginales durante los últimos 3 meses	2.7	1.79-4.10	0.000
Consulta de la infección vaginal con alguna persona	1.68	0.86-3.29	0.128
Consulta de la infección vaginal con persona diferente al médico	1.45	0.38-5.66	0.571
Sintomatología por infección vaginal en los últimos tres meses			
Prurito	1.45	1.02- 2.07	0.041
Flujo	2.71	1.79-4.10	0.000
Fetidez	3.42	1.79-6.52	0.000
Sangrado intermenstrual	12.16	6.04-24.46	0.000
Alargamiento del periodo menstrual	3.55	2.05-6.12	0.000
Hipermenorrea	3.69	2.24-6.08	0.000
Hipomenorrea	1.69	0.94-3.05	0.081
Dolor abdominal	2.82	1.86-4.29	0.000
Dispauremia	1.66	1.04-2.65	0.035
Crecimiento abdominal	2.89	1.97-4.24	0.000
Disuria	1.27	0.88-1.83	0.207

\*Información recolectada entre enero del 2000 y julio del 2001

\*\* RMp= Razón de Momios Pareada

\*\*\*I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

Todas las variables que evaluaron actividad sexual (tales como inicio de la vida sexual activa antes de los 20 años, más de una pareja sexual y pareja actual circuncidada) resultaron asociadas positivamente con el CaCu invasor y dicha asociación resultó estadísticamente significativa (**Cuadro 5**).

**Cuadro 5**  
**FACTORES SOBRE CONDUCTA SEXUAL ASOCIADOS A CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR\***

VARIABLES	RMp**	I.C. 95%***	p
Inicio de vida sexual activa < 20 años	2.60	1.75-3.95	0.000
Más de una pareja sexual	1.42	1.02-1.98	0.036
Pareja actual no circuncidada	2.66	1.04-6.80	0.041

\*Información recolectada entre enero del 2000 y julio del 2001

\*\* RMp= Razón de Momios Pareada

\*\*\*I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

La presencia de VPH de alto riesgo incrementa la probabilidad de presencia de la enfermedad hasta 78 veces, y éste se quintuplica cuando el tipo de VPH es 16 (RMp= 429.7). Por otra parte, la carga viral muestra una tendencia monotonica con la probabilidad del desarrollo de CaCu invasor, es decir la RMp fue de 46.6, cuando la carga viral se reportó baja, y se incrementó a 612.91 cuando la carga viral fue alta (**Cuadro 6**).

**Cuadro 6**  
**VPH (TIPO Y CARGA VIRAL) ASOCIADO A CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR\***

VARIABLES	RMp**	I.C. 95%***	p
VPH de alto riesgo positivo	78.28	29.04-210.97	0.000
Tipo de VPH***			
Sin VPH-AR	1.00		
VPH (alto riesgo/No 16)	64.09	20.23-203.12	0.000
VPH 16	429.74	98.21-1880.36	0.000
Carga Viral			
Negativo	1.00		
+ = de 1 a 49 pg/mL	46.55	14.49-149.55	0.000
++ = de 50 a 499 pg/mL	250.72	59.54-1055.67	0.000
+++ >499 pg/mL	612.91	114.54-3279.58	0.000

\*Información recolectada entre enero del 2000 y julio del 2001

\*\* RMp= Razón de Momios Pareada

\*\*\*I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

Finalmente de las variables socio-económicas muestran que las pacientes con CaCu invasor provienen de un nivel socio-económico bajo. Las variables que sobresalieron fueron las siguientes: gasto familiar por debajo de \$1500.00 mensuales (RMp=2.1, I.C.95% 1.45-3.06), vivienda no propia (RMp=2.2, I.C.95% 1.52-3.18), viviendas sin muros de tabique (RMp=2.7, I.C.95% 1.80-4.03), sin techos de concreto (RMp=3.7, I.C.95% 2.43-5.55), con pisos de tierra (RMp=5.6, I.C.95% 3.33-9.32), sin cocina (RMp=2.6, I.C.95% 1.72-4.07), sin WC (RMp=2.3, I.C.95% 1.55-3.47) y sin luz eléctrica (RMp=8.6, I.C.95% 2.93-25.42) **(Cuadro 7)**.



**Cuadro 7**  
**FACTORES ECONOMICOS ASOCIADO A CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR+**

VARIABLES	RMp*	I.C. 95%**	p
Gasto familiar único	1.26	0.86-1.84	0.233
Gasto familiar <\$1500.00	2.1	1.45-3.06	0.000
El caso o el control es Jefe de Familia	0.91	0.61-1.35	0.642
El jefe de familia no trabajo en la semana anterior a la entrevista	1.19	0.80-1.77	0.394
Trabajo no remunerado en los casos o los controles	1.00	0.52-1.95	1.000
Vivienda no propia	2.20	1.52-3.18	0.000
Vivienda con piso de tierra	5.57	3.33-9.32	0.000
Vivienda con techo diferente al concreto	3.67	2.43-5.55	0.000
Vivienda con muros diferentes a tabique o block	2.70	1.80-4.03	0.000
Vivienda sin cocina	2.65	1.72-4.07	0.000
Vivienda sin agua entubada	2.02	1.30-3.15	0.002
No dan tratamiento al agua de consumo	2.59	1.57-4.26	0.000
Vivienda sin WC	2.32	1.55-3.47	0.000
Vivienda sin luz eléctrica	8.63	2.93-25.42	0.000
Vivienda con 1 ó 2 focos	3.42	2.29-5.09	0.000

\*Información recolectada entre enero del 2000 y julio del 2001

\*\* RMp= Razón de Momios Pareada

\*\*\*I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

### 5.1.2 Análisis de Regresión logística condicional múltiple

A partir del análisis pareado, se identificaron las variables con mayor fuerza de asociación con CaCu invasor, y con ellas se elaboró un modelo final para evaluar el efecto del tipo y de la carga viral en el desarrollo del CaCu invasor. El nivel socio-económico se incluyó en el modelo como variable continua (Cuadro 8).

**Cuadro 8**  
**MODELO FINAL DE REGRESION LOGISTICA CONDICIONADA CON LOS**  
**FACTORES ASOCIADOS A CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR**

VARIABLES	n	%	RM ajustada	I.C. 95% <sup>a</sup>
	casos/controles		(n=594)	
Tipo VPH** y Carga Viral***				
No 16 y CV+	55/43	50.4/81.1	50.53	12.10-210.98
No 16 y CV++	32/6	29.4/11.3	255.29	27.50-2370.22
No 16 y CV+++	22/4	20.2/7.6	527.73	45.22-6158.82
16 y CV+	13/3			70.48-
		13.4/27.3	1817.86	46888.53
16 y CV++	35/5	36.1/45.4	360.39	28.92-4491.61
16 y CV+++	49/3			163.82-
		50.5/27.3	2458.06	36882.36
Sin acceso a la Seguridad Social	196/284	92.4/67.8	8.77	2.17-35.41
Presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses	138/202	67.3/48.7	5.23	1.60-17.04
Nivel socio-económico (Continua)	101/82	52.1/21.5	1.59	1.04-2.44

El valor de r2 para el modelo fue de 0.85

En un paso previo se ajustó un modelo que también incluía las variables:

paridad, inicio de vida sexual activa, analfabetismo, uso de anticonceptivos hormonales y los estimadores (RM) fueron: 2.13 (0.52-8.72); 3.17 (0.70-14.43); 1.24 (0.26-6.04); 2.09 (0.13-34.08) respectivamente, por lo cual se eliminaron del modelo final.

<sup>a</sup> I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

\*\* Infección por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH) dividido en: tipo 16 y otras variantes de alto riesgo (18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)

\*\*\* CV+ = Carga viral de 1 a 49 pg/ml

CV++ = Carga viral de 50 a 499 pg/ml

CV+++ = Carga viral >=500 pg/ml

El cuadro 8 permite observar dos aspectos importantes: en primer lugar, que el aumento en la carga viral se asocia con un incremento en el riesgo de CaCu; en segundo lugar, que a cada nivel de carga viral, el riesgo es mayor cuando el tipo de VPH es 16.

Otras variables asociadas con el desarrollo de la enfermedad mostraron en el modelo final efectos independientes, incluso mayores que los observados en el análisis pareado. Es el caso de la presencia de infección cervico-vaginal, manifestada a través de la leucorrea, con una razón de momios ajustada (RMA) de 5.2 y la falta de acceso a la seguridad social con una RMA de 8.8. Finalmente, el índice socio-económico muestra que las mujeres con menor nivel tienen una probabilidad 1.6 veces mayor de presentar la enfermedad que las mujeres con mejor nivel socio-económico.

En seguida, se procedió a realizar un análisis de sensibilidad, para lo cual se eliminaron los controles con neoplasia intra-cervical I, II y III y se corrió nuevamente el modelo presentado en el cuadro 8. Como era de esperarse, las estimaciones de la Razón de Momios se incrementaron para todos los niveles de la carga viral/tipo viral. Por ejemplo el grupo de VPH-AR (no 16) y carga viral alta pasó de RM=527.7 a RM=1081.8 y la presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses pasó de RM=5.2 a RM=5.9 (datos no reportados en cuadro). Así las estimaciones que presentamos en el cuadro 8, pueden ser vistas como estimaciones conservadoras de la probabilidad de desarrollar la enfermedad.

### 5.1.3 Factores de riesgo en casos positivos y negativos a VPH16.

En el **cuadro 9** se presenta un análisis en paralelo para dos grupos de casos de CaCu: aquellos que tuvieron VPH16 (n=97 casos) y los 109 casos que tuvieron otros tipos de VPH de alto riesgo (18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, (n=109 casos). Este cuadro sugiere que los factores de riesgo tradicionalmente asociados al CaCu tienen un impacto similar en cada estrato de tipos virales.

**Cuadro 9**  
**FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES A LA CARGA VIRAL**  
**EN MUJERES CON CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR Y CON VPH16, Y,**  
**EN MUJERES CON CANCER CERVICO-UTERINO INVASOR Y**  
**CON OTROS TIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO**

VARIABLES	Mujeres con CaCu y VPH16 y sus controles (97 casos y 190 controles)		Mujeres con CaCu y otros tipos de VPH-AR y sus controles (109 casos y 212 controles)		X <sup>2***</sup>	p
	Rma*	I.C. 95%**	Rma*	I.C. 95%**		
Paridad mayor a 3 partos	4.30	1.78-10.39	1.60	0.75-3.43	2.37	0.12
Inicio de vida sexual activa <20 años	1.61	0.65-4.01	1.34	0.65-2.76	0.10	0.75
Analfabetismo	5.24	1.96-13.93	3.12	1.44-6.77	0.00	0.97
Sin acceso a la Seguridad Social	3.86	1.38-10.78	7.16	2.82-18.14	0.62	0.43
Uso de anticonceptivos hormonales	2.07	0.42-10.16	1.22	0.20-7.51	0.13	0.72
Presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses	2.80	1.23-6.35	3.22	1.63-6.37	0.18	0.67
Nivel socio-económico (Continua)	1.47	1.09-1.99	1.46	1.13-1.88	0.10	0.75

\* RMa= Razón de Momios ajustada

\*\*I.C.(95%)= Intervalo de confianza al 95%

\*\*\*X<sup>2</sup> para la homogeneidad de las Rma entre VPH16 y otros tipo de VPH-AR

## 5.2 Análisis Cualitativo

En la segunda parte de esta investigación y cubriendo el cuarto objetivo específicos del proyecto se evaluaron los aspectos relacionados con la percepción (subjetividad) y conocimiento de la enfermedad y las características familiares y de género que permiten una demanda y utilización exitosa de la prueba de Papanicolau (Pap), o bien identificar las barreras que impiden dicho éxito, tanto en las mujeres diagnosticadas con CaCu como en aquellas que fungieron como controles; los resultados de este apartado se encuentran reportados en dos manuscritos titulados:

- *The cervical cancer woman: a qualitative study regarding subjectivity, family, and gender.*
- *Knowledge and practices of Pap smear: a qualitative study in Mexican women.*

mismos que se encuentran en proceso de revisión para enviarlos a publicación **(Anexo 2 y 3)**.

Algunos de los principales resultados son los siguientes:

### 5.2.1 Subjetividad

Un diagnóstico positivo genera en las mujeres diversas reacciones, algunas a nivel emocional como miedo, depresión, tristeza o culpa por haber dejado pasar el tiempo, haber hecho caso omiso a las recomendaciones de hacerse la prueba o por considerar que no era importante:

*"...pero este, ahora veo mi caso y digo que hubiese sido mil veces mejor haber quitado esa pena y todos los complejos tontos que uno se mete y yo creo que ahorita no estaría pasando por eso."*

La depresión que acompaña a las mujeres es tan grande que por lo menos una de ellas comentó haber buscado ayuda psicológica profesional para afrontar su situación. Otras reacciones se presentan más a nivel racional, entre ellas tenemos por ejemplo la negación o la invulnerabilidad que manifiestan, esta percepción de bajo riesgo se presenta aún antes de su diagnóstico, lo que se expresa como uno de los motivos por los cuales no acuden a hacerse el Pap.

La percepción más importante alrededor del cáncer, tiene una connotación enfáticamente negativa y fatal, de manera que para las mujeres no resulta fácil asumirlo.

La interpretación de los síntomas juega aquí un papel muy importante, la gravedad está relacionada con la frecuencia de aparición y la falta de control de los mismos, así por ejemplo, los flujos, dolores o sangrados que se presentan de manera continua son los que generan señales de alarma:

*“...y entonces yo me dejé todavía, después yo ya no aguantaba los dolores, me daban más fuertes...”*

*“...pero yo simplemente creía que era un dolor común y lo dejé pasar...”*

### **5.2.2 Familia**

La mayoría de estas mujeres ha tenido antecedentes cercanos de CaCu en la familia, como la madre o la hermana; para ellas, la leucemia tiene además una relación directa con este padecimiento.

Pocas son las mujeres que acuden por iniciativa propia a hacerse el Pap, generalmente siguen la recomendación de sus médicos y algunas también de las hijas, vecinas y amigas. Cuando acuden por ellas mismas, el antecedente cercano de CaCu sobre todo en la familia, juega un papel muy importante.

El cáncer es un acontecimiento que casi siempre se vive de forma solitaria, las mujeres casi no lo comparten con sus familiares, bien por no preocupar a las hijas, bien por el tipo de relación que tienen con sus parejas, donde resalta una gran falta de comunicación. La mayoría de ellas desconoce si otras mujeres en su propia familia se realizan esta prueba. Cuando llegan a compartir los sentimientos que acompañan su diagnóstico, generalmente lo hacen con conocidas o con personas que comparten sus mismas creencias religiosas, en el primer caso el fin parece estar dirigido a dar una recomendación o consejo para que las mujeres acudan a tiempo a hacerse la prueba y en el segundo caso, con el fin de buscar apoyo espiritual.

Por todas estas razones resulta difícil identificar claramente el apoyo familiar que reciben las mujeres, aun cuando ellas mismas llegan a reconocer que les ayudan, *dentro de sus posibilidades.*

Ante esta vivencia solitaria, hay una gran demanda de apoyo moral por parte de sus parejas, quienes en ocasiones reaccionan abandonándolas:

*"...él al saber que tengo cáncer, que me van a retirar la matriz, lo tomó todo a mal, tal vez del lado negativo, se ha*

*alejado de mí, ya no me brinda ni apoyo moral y mucho menos económico.”.*

Cuando la reacción de la pareja fue de abandono, se explicó que en tanto que la mujer tenía que perder su matriz la posibilidad de tener hij@s desaparecía, y esto era lo que suscitaba la separación. Ellas expresan que les gustaría recibir sobre todo un apoyo de tipo moral, donde se sintieran protegidas y acompañadas. Algunas mujeres entrevistadas no cuentan con pareja, pero su separación fue previa al diagnóstico, generalmente estas mujeres reciben apoyo de sus hij@s.

### **5.2.3 Género**

En los discursos de estas mujeres aparecen ideas de sumisión al manifestar que los hombres “deben” tener relaciones sexuales y cuando la pareja no puede satisfacerles en este sentido, buscan la compañía de otras mujeres, lo anterior se asume como algo totalmente natural y legítimo. Ante un diagnóstico confirmado deviene un sentimiento de temor a ser abandonadas por sus parejas, que trasciende la propia enfermedad:

*“Pienso que el esposo no aguanta a uno, pues, enferma ¿verdad?, pues ellos tienen que tener relaciones y yo, a veces me siento triste porque a veces pienso que me va a cambiar por otra buena.”.*

Resalta aquí la idea de que en una pareja, las mujeres deben procurar el placer de sus compañeros, aun a costa del suyo, acciones como preguntar al médico si es posible tener relaciones sexuales con el marido, causan vergüenza. Incluso





por parte del personal de salud, se pone en tela de juicio el comportamiento sexual de la mujer antes que el de su pareja, como lo demuestra el siguiente testimonio:

*"...bueno, ellos no me dijeron qué era, nada más me dijeron que sí yo trabajaba en una zona y yo decía -¿qué es eso?-, yo no sabía qué era eso y el doctor me regañó, dice el doctor -¿no sabe qué es eso?-, le digo -no, no sé qué me quiere decir-, y me dice el doctor -¿no sabe o se hace?-, entonces yo le dije -ni me hago, ni soy porque no sé de qué me está hablando-, y que llega otro doctor y que me dice -es que usted no le explica como es, qué es lo que le quiere decir a la señora- y ese doctor que me dice -¿sabe qué quiere decir eso señora?, sí es que usted trabajó en una cantina, en un bar-, [...] -¿su esposo es enamorado?- le digo -sí-, y ya que dice el otro doctor -ah, pues por ahí hubiéramos empezado-..."*

#### **5.2.4 Ambitos de conocimiento:**

Ante la desesperación provocada por su diagnóstico, las mujeres recurren a explicaciones que tienen una doble función: por un lado, disminuir la culpa generada por no haberse hecho un diagnóstico oportuno y por otro, su explicación parece tratar de confirmar la crisis de pareja que ellas viven. De esta manera se vierten testimonios como:

*"...(mi esposo) pues andaba con señoras que trabajaban así en cantinas, andaba por allá y por acá y se le hacía pos con cualquier mujer, y yo pos no sabía y él llegaba pues, teníamos relaciones, yo no sabía y allí fue donde me contagió la enfermedad que tenía."*

*"...entonces la doctora me estuvo haciendo unas preguntas en las cuales me decía que si había tenido, que si mi marido tenía este, algunas aventurillas o cosas por allí y le dije pues sí, de hecho siempre ha sido así,*

*entonces me dijo -aquí está el punto de origen, entonces yo sí le agarré mucho coraje, y fue por lo que empezamos a tener problemas y de allí vino la separación.”.*

Al CaCu se asocian ideas de notable connotación negativa, se concibe como un proceso lento que va matando poco a poco, una agonía prolongada hasta la muerte, ésta es irremediable, es la culminación ineludible del cáncer:

*“...para mí es una enfermedad, yo siento que para quien la tiene ya no sale de ahí...”*

La idea de muerte no siempre se expresa de forma directa, en ocasiones aparece oculta o disimulada bajo expresiones como:

*“-¿Qué le preocupa de sus hijos ?  
-Pues que todavía están chicos y se van a quedar solos ¿no?, nada más, es lo único.”.*

Sin embargo, también encontramos expresiones que parecen reflejar no una explicación, sino un profundo deseo de las mujeres diagnosticadas positivamente, ya que hacen alusión a la idea de que el cáncer es curable cuando se detecta a tiempo:

*“...creo que es en la trompa de la matriz donde tengo apenas empezando el cáncer, entonces van a quitarme un pedacito nada más...”.*

En términos generales, la mayor parte de las mujeres con CaCu saben muy poco sobre esta enfermedad y no había escuchado hablar de la prueba de Papanicolaou o sabían muy poco. Identifican al Pap con una prueba diagnóstica más que de detección y en la mayoría de los casos desconocen las condiciones de la misma.

### 5.2.5 Prácticas

La mayor parte de las mujeres entrevistadas consultan al médico o acuden al centro de salud ante la presencia de algunos síntomas que les resultan molestos, como es la presencia de flujos o sangrados frecuentes, dolores intensos en el vientre y el estómago e inflamación.

El dejar las cosas para después es una actitud frecuentemente aludida por las mujeres entrevistadas, la ausencia de síntomas tiene una interpretación de bajo riesgo, sólo ante la presencia de síntomas que causan alarma es que acuden al servicio médico. Otra de las razones manifestadas por las mujeres para no acudir al servicio médico, es la falta de recursos económicos para pagar la consulta, sin embargo, en sus opciones de servicios aparece ésta en primer lugar. Para algunas, es necesaria la consulta de un especialista por requerir de servicios de apoyo adicionales para enfrentar su diagnóstico. Paralelamente acuden a iglesias o centros religiosos también en busca de apoyo.

### 5.2.6 Prueba

Para la mayoría de las mujeres resulta particularmente incómoda la realización del Pap:

*"...muchas mujeres no cerramos a que nos van a ver y cómo..."*

*"...porque o sea, me daba pena ¿no?, porque estaba yo un poquito más cohibida, como que me daba pena, y ya después, ahora sí que cuando tuve a mis hijos y me decía uno: -mamá tú vives en la época de la canica porque*

*debes de quitarte esas cosas, lo doctores no creas que nada más te van a ver a tí, ven a mucha gente- así fue como empecé a hacerme el Papanicolaou.”.*

Ciertamente esta incomodidad está basada en el significado social del cuerpo como espacio privado, y de ella participan no sólo las mujeres sino también los hombres, quienes muchas veces son los principales responsables de que ellas no acudan oportunamente a hacerse la prueba. Cambiar esta concepción no es tarea sencilla, pero desconocer que son precisamente estas concepciones las responsables de muchas de nuestras acciones equivaldría a ver sólo una parte del problema, lo que puede tener serias repercusiones sobre la promoción e implementación de esta prueba.

La frecuencia con que se han realizado la prueba varía entre estas mujeres: algunas eran usuarias consuetudinarias o por lo menos con una vez anterior, pero sin resultados positivos en ninguna ocasión previa<sup>1</sup>; para la mayoría, es la primera vez que se la realizan, en estas últimas se enfatiza más la percepción de utilidad.

### **5.2 7 Servicios**

La atención que reciben las mujeres en los servicios de salud se califica como buena y a pesar de que la misma opinión expresan respecto a la información que reciben de los médicos y prestadores de servicio, cuando la refieren resulta ser muy limitada y guardan muchas dudas. Su apreciación

---

<sup>1</sup> Esto puede deberse a que nunca recogieron los resultados o bien a que éste haya sido negativo, los resultados no se recogían en ocasiones porque no recibían llamadas del personal médico quien les indicaría cuando fueran positivos.

subjetiva de la atención recibida parece estar influenciada de forma importante por un sentimiento de agradecimiento.

No obstante, algunas mujeres mencionan que en su primera consulta el (la) médico que les atendió no las revisó, ni les dijo qué tenían, únicamente se limitó a recetarles medicamento. Muchas mujeres han pasado por varias consultas previas, privadas y de gobierno, antes de llegar a ser diagnosticadas adecuadamente a través de estudios especializados.

Las mujeres se quejan de que pasa mucho tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento o la intervención, esta espera prolongada aumenta su angustia y depresión:

*“...yo ya tengo más de un mes que sé que tengo cáncer y yo he sentido que es muy lento el procedimiento, que llevo como siempre, estudios, estudios y estudios, pero no me han iniciado el tratamiento que me deben de hacer...”*

La información que proporciona el personal de los servicios de salud tiene un impacto emocional muy importante en las mujeres, quienes a partir de ello generan una serie de expectativas que se refuerzan con la percepción previa que tienen del CaCu. De acuerdo al informe de las mujeres entrevistadas, los prestadores de servicio suelen comunicar el diagnóstico de una forma directa lo que provoca en ellas un impacto mayor:

*“...salí mal y ella me dio la noticia así de sopetón, no hombre...”*

Palabras como “displasia” o “biopsia” son palabras que las mujeres no alcanzan a comprender en tanto que no forman parte de su repertorio conceptual cotidiano, en la mayoría de los casos no reciben explicaciones adicionales.

## 6. CONCLUSIONES

El estudio de CaCu implica la participación de diversas áreas de investigación, así por ejemplo, en los últimos años la epidemiología y la biología molecular se han complementado para profundizar en el conocimiento de ésta enfermedad, debido a que ninguna de ellas *per se* pueden explicar completamente el desarrollo de la misma; así por ejemplo, a través de la biología molecular se han realizado estudios que reportan la presencia de VPH-AR y la persistencia en la expresión de los oncogenes E6 y E7 con el desarrollo de CaCu<sup>79</sup>; pero aun cuando estos oncogenes son necesarios, resultan insuficientes para completar la transformación de las células epiteliales humanas in vivo.

Por otra parte, la epidemiología, ha tenido un gran desarrollo en el estudio del CaCu, y a través de ella se han podido evaluar factores de riesgo asociados a mujeres que presentan la enfermedad en relación con aquellas que no la presentan; lo que ha permitido evaluar el efecto de posibles agentes carcinógenicos en la población humana; sin embargo no puede probar causalidad de manera individual; por el contrario, la biología molecular no puede determinar el impacto de un agente carcinógeno en la población, pero sí puede probar la presencia de algún agente carcinogénico en el tumor de manera individual, como es el caso del VPH en una biopsia cervical<sup>80</sup>. De ahí la importancia para realizar estudios en ambos sentidos, siendo la presente tesis el resultado de un trabajo de investigación que combina los dos enfoques antes mencionados.

En este estudio realizado en casos con CaCu y sus controles; de las 215 mujeres mexicanas con CaCu invasor y con edad de 25 a 87 años encontramos que el 95.8% tuvo antecedente de infección por VPH-AR y el 45.1% correspondió a VPH16, porcentajes que coincide con otros trabajos reportados a nivel nacional<sup>53,54,56,81</sup> e internacional<sup>10,13,42</sup>.

La frecuencia de VPH-AR negativo en los casos con CaCu fue de 4.2%, al igual que en otros estudios<sup>82</sup>. Cabe aclarar que Walboomers en 1999<sup>12</sup> reporta la presencia de DNA de VPH en el 99.7% de los casos con CaCu y menciona que proporciones menores pueden ser debidas a tomas inadecuadas de las muestras o alteraciones que afectan el gen L1 del VPH, que es el blanco de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En nuestro caso consideramos que pudo ser debido a la sensibilidad propia de la prueba empleada (Captura de híbridos II) misma que de acuerdo con la literatura es de 96.6%<sup>63</sup>.

En forma muy particular encontramos que el tipo viral y la carga viral fueron factores asociados al CaCu, como ya ha sido señalado por otros autores<sup>23,24,26</sup>. Sin embargo, pudimos demostrar que estos dos factores son en realidad independientes el uno del otro: la carga viral incrementa la probabilidad de desarrollar CaCu invasor y el tipo 16 se asocia a riesgos más elevados que otros tipos de VPH-AR a cada nivel de carga viral. Estos resultados pueden apoyar la hipótesis de Peitsaro y col.<sup>36</sup> donde se menciona que la alta carga viral incrementa el riesgo de los eventos iniciadores de displasias, como es la



integración viral, independientemente de si la alta carga viral refleja la extensión de la infección o el incremento del número de copias virales.

La relación dosis-respuesta observada entre la carga viral de VPH de alto riesgo y el desarrollo de CaCu invasor, concuerdan con estudios reportados en la literatura<sup>83-84</sup>, como es el realizado por Schlecht y col.<sup>83</sup>, en Suecia, donde se observó una fuerte asociación entre CaCu in situ y alta carga viral de VPH16.

El incremento de riesgo asociado con el VPH16 no solo es función de una mayor carga viral que encontramos en estos pacientes, sino que probablemente implica una mayor patogenicidad de este virus, como lo menciona Hudelist G. y col.<sup>85</sup> al decir que el VPH16 parece ser capaz de inducir la transformación neoplásica maligna sin previa integración de su DNA.

Además de la patogenicidad propia del virus, existen otros aspectos como son los factores de riesgo relacionados con el entorno social de las personas. Así, la literatura reporta que los bajos niveles socio-económicos<sup>86</sup> y educativos, impiden el acceso a los servicios de salud y por ende a la detección temprana de la enfermedad<sup>87-88</sup>. En concordancia con estos estudios nosotros observamos que la falta de seguridad social fue el cofactor más importante en la asociación entre VPH-AR y CaCu, lo que era de esperarse por ser población abierta la que acude al INCan y con nivel socio-económico bajo en su mayoría.

Otro aspecto relacionado con el entorno social es la conducta individual de las personas en el terreno de la sexualidad; así factores como el inicio de la vida sexual activa antes de los 20 años<sup>89</sup> y la paridad mayor a tres<sup>23</sup> también incrementaron la probabilidad de desarrollar CaCu en este estudio. Puede pensarse que mujeres que inician su vida sexual activa antes de los 20 años de edad, tienen mayor actividad sexual y por consiguiente mayor tiempo de exposición y mayor probabilidad de estar en contacto con el VPH-AR o bien tener mayor cantidad de inóculo. Otro aspecto a considerar en el incremento de riesgo para el desarrollo de CaCu invasor en mujeres que iniciaron su vida sexual activa antes de los 20 años de edad, es la inmadurez del cuello uterino como lo menciona Biswas y col.<sup>27</sup>.

Una limitación del presente estudio es la medición de la carga viral, ya que se utilizó el método semi-cuantitativo de CH-II. Se ha señalado que es deseable calcular y ajustar por el número de células donde se realiza dicha medición, puesto que el número de copias virales depende del número de células o del ADN obtenido<sup>23,34</sup>. Quizá la prueba de PCR en tiempo-real es la tecnología de mayor sensibilidad, pero aún no existe información suficiente para que este sea el método estándar. La CH-II detecta altas cargas virales por lo que permite identificar pacientes con infección activa, elegibles para seguimiento y vigilancia. Sin embargo, el problema de error de muestreo es una limitante hasta no obtener un método validado para evaluar el número de copias virales en la infección por VPH.

Otras limitantes son el tiempo de infección y el tamaño de la lesión ya que pueden influir en la magnitud de la carga viral y en nuestro estudio estas variables no fueron incluidas. Este estudio está limitado a mujeres con CaCu invasor y, los resultados, no son necesariamente extrapolables a los estadios más tempranos de esta enfermedad.

En conclusión el estudio resalta la variabilidad biológica, en relación a tipo de VPH y carga viral, siendo el VPH16 el más frecuente en mujeres con CaCu invasor. Por otra parte, el comportamiento de la carga viral de VPH-AR, mostró una tendencia dosis-respuesta.

La información obtenida en este estudio es relevante ya que, a través de la tipificación viral y la carga viral, junto con el estudio de los factores de riesgo para la enfermedad, conocidos previamente, permitirá identificar a mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Por otra parte, confirma la importancia de la infección de VPH-AR y refleja a la carga viral del VPH-AR como co-factor y posible promotor en el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, este biomarcador puede contribuir a mejorar la prevención y la detección temprana de esta enfermedad.

Finalmente, dentro de este estudio también se consideró el aspecto afectivo y emocional de las pacientes, lo cual se manifestó a través del análisis cualitativo dejando al descubierto hallazgos interesantes como es el hecho de que la experiencia cercana de casos con diagnósticos de cáncer confirmados no

favorece las acciones preventivas y es la cancerofobia la que sigue teniendo un impacto muy grande sobre el comportamiento preventivo, por encima de las campañas informativas. Esto debería llamar la atención sobre la planeación y contenido de los programas en salud, ya que muchos de ellos están cargados de información que en sí misma resulta insuficiente para modificar el comportamiento de la gente. Por consiguiente, la sensibilización es también muy importante, cuando una información está acompañada de la experiencia emocional, se esperaría un impacto mayor sobre el comportamiento<sup>73</sup>.

Otro aspecto importante dentro del análisis cualitativo fue la falta de comunicación intra-familiar en estas mujeres, sus parejas y sus acompañantes. Lo anterior se traduce en la generación de limitadas redes de apoyo ante un diagnóstico confirmado; situación que se acentúa aún más debido a que se piensa que el cáncer tiene una vivencia solitaria y es responsabilidad, única y exclusiva de la mujer que lo padece, enfrentar las consecuencias. Esta creencia puede tener su origen en el desconocimiento de la forma como se adquiere el CaCu, ya que al manifestarse en el cuerpo femenino, éste se transforma en su origen, con graves consecuencias para las mujeres. Al parecer, estos dos elementos forman una especie de mancuerna nociva tanto para la detección temprana como para el tratamiento oportuno en los casos diagnosticados; de manera que es muy importante que ambos aspectos se modifiquen para enfrentar con responsabilidad individual y colectiva esta enfermedad.

Con relación a la concepción del cuerpo, éste pertenece básicamente al ámbito de lo privado, de ahí la incomodidad que resulta cuando tiene que ser mostrado. El cuerpo es privado, pero las mujeres son las últimas en gobernar sobre sus propios cuerpos, antes se encuentra la figura del marido quien, junto con las mujeres, asume un derecho de pertenencia que ha sido legitimado socialmente, aunque no se menciona así, es probable que esta sea la razón de más peso para que las mujeres no acudan a hacerse la prueba de Papanicolaou.

Con base en los resultados anteriores se puede concluir que aún cuando a los hombres se les adjudica la mayor probabilidad de contagio (reservorio natural), es en ellos donde se justifica la promiscuidad y la falta de participación en los programas de detección oportuna del CaCu, situaciones derivadas de la ausencia de programas educativos destinados a ellos y desconocimiento de las actitudes y percepciones del riesgo en relación a la enfermedad. Por todo esto, resulta urgente la implementación de programas educativos destinados a incidir en las creencias, mitos y actitudes que limitan la participación del hombre en la prevención de este importante problema de salud reproductiva.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Parkin, D.M. et al. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *International Journal of Cancer*.1999; 80: 827-841.
2. Sherris J, Herdman C, Elias C. Cervical cancer in the developing world. *West J. Med* 2001; 175: 231-233.
3. Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the Uterine Cervix. *BMC Womens Health*. 2004;4 Suppl 1: S13.
4. Tremont-Lukats IW, et al. Cervical cancer decreasing, but not everywhere. *Lancet*. 1997; 350 (9075):449.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*, 2001.
6. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México, 2002.
7. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México, 2001.
8. [www.inper.edu.mx/gineco/pac/go114/noulcera.html](http://www.inper.edu.mx/gineco/pac/go114/noulcera.html).
9. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res*. 2002; 89:183-190.
10. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19:1-5.
11. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:1-17.
12. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189(1):12-9
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63-73.
14. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al, Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527.
15. Santos AL, Derchain SF, Martins MR, Sarian LO, Martinez EZ, Syrjanen KJ. Human papillomavirus viral load in predicting high-grade CIN in women with cervical smears showing only atypical squamous cells or low-

grade squamous intraepithelial lesion. Sao Paulo Med J. 2003;121(6): 238-43. )

16. Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer*. 2004;112(5):854-9.
17. Karube A, Sasaki M, Tanaka H, Nakagome O, Dahiya R, Fujimoto S, Tanaka T. Human papilloma virus type 16 infection and the early onset of cervical. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323(2):621-624
18. Cox T. HPV Prevalence, Virology and Epidemiology. [http://www.baylorcme.org/hpv/presentations/cox/presentation\\_text.html](http://www.baylorcme.org/hpv/presentations/cox/presentation_text.html)
19. Organización Panamericana de la Salud. El Control de las Enfermedades Transmisibles. Decimoséptima Edición. Washington, 2001.
20. Rivera R. et al. Epidemiología del Virus Papiloma Humano. *Rev. Chil.Obstet. Ginecol* 2002; 67(6): 501-506.
21. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998 Feb;132(2):277-84.
22. [www.labgenomic.com/vph.htm](http://www.labgenomic.com/vph.htm)
23. Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002; 76: 41-7.
24. van Duin M, Snijders PJ, Schrijnemakers HF, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MA, et al. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 2002; 98: 590-595.
25. Sun CA, Lai HC, Chang CC, Neih S, Yu CP, Chu TY. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 2001; 83:95-9.
26. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, Rush BB, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002; 360: 228-229.
27. Biswas LN, et al. Sexual risk factors for cervical cancer among rural Indian women: a case-control study. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(3):491-495.

28. Muñoz, N. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359:1093-1101.
29. Moreno, V. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infections: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359:1085-1092.
30. Prokopczyk, B. et al. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *Journal of National Cancer Institut*, 1997; 89(12):868-873.
31. Kjellberg, L. et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British Journal of Cancer*. 2000; 82: 1332-1338.
32. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Villegas RA, Medina E, Csendes A. Diet, smoking and reproductive history as risk factor for cervical cancer. *Rev Med Chil* 2001; 129:597-603
33. Anttila, T. et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA*. 2001; 285(1): 47-51.
34. Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3341-3345.
35. Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:129-135.
36. Palefsky, J.M. et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91(3):226-236.
37. Linder J. A decade has passed the Pap smear and cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 1997; 108(5):492-498.
38. Raffle AG. Deaths from cervical cancer began falling before screening programmes were established. *BMJ*. 1997; 315(7113):953-954.
39. Delaloye JF, et al. Cervical cancer screening. *Rev Med Suisse Romande*. 1997; 117(8):589-591.
40. Patnick J. Has screening for cervical cancer been successful? *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104(8): 876-878.



41. Weller D. Cancer screening in general practice. *Aust Fam Physician*. 1997, 1; 26(5):517-519.
42. Michel T. Fahey, Les-Irwig, Petra-Macaskill. Meta-Analysis of pap test accuracy. *American Journal of Epidemiology*. 1995, Vol.141, No.7, p.p.680-689.
43. Lazcano Ponce EC, et al. The cervical cancer screening program in Mexico: problems with access and coverage. *Cancer Causes Control*. 1997 Sep 1; 8(5):705-712.
44. Lazcano-Ponce EC, et al. Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical cancer screening centers in Mexico. *Acta Cytol*. 1997; 41(2):277-284.
45. Hernández-Hernández D., García-Elizondo MR., Ornelas-Bernal L., Hernández Alemán F., González-Lira G., Martínez García MC. Factors associated with non-use of PapTest. A population survey. *Archives of Medical Research*, 1998 ; 29(3): 263-271.
46. Hernández-Avila M, et al. Evaluation of a program for the early detection of cancer of the uterine cervix in Mexico City. A populational-based epidemiologic study of cases and controls. *Gac Med Mex*. 1994;130(4): 201-209.
47. Orozco E, Lazcano E. "Percepciones y prácticas sociales relacionadas con el Cáncer Cérvico Uterino en mujeres del Edo. de Oaxaca y el D.F: Un enfoque cualitativo", mimeografiado, INSP/CISP, 1994.
48. Mangan SA, et al. Increased prevalence of abnormal Papanicolaou smears in urban adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 May 1;151(5):481-484.
49. Acharki A. et al. Cancer of the uterine cervix in young women. A retrospective study of 337 cases. *Bull Cancer*. 1997; 84(4): 373-378. Review.
50. González-Garay ML, Barrera-Saldaña HA, Aviles LB, Alvarez-Salas LM, Gariglio P. Prevalence in two Mexican cities of human papillomavirus DNA sequences in cervical cancer. *Rev Invest Clin* 1992; 44:491-9.
51. Vargas-Hernández VM. Human Papilloma virus. Epidemiologic, carcinogenic, diagnostic and therapeutic aspects *Ginecol Obstet Mex* 1996; 64:411-417.
52. Sánchez-Vega JT, Torres ME, Tay-Zavala J, Ruiz-Sánchez CD, Romer Cabello R. Frequency of intraepithelial neoplasia of the cervix and risk factors in women in Mexico City. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65:3-7.



53. Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol* 1998, 70:115-120.
54. Hernández-Hernández DM, García-Carranca A, Guido-Jiménez MC, González-Sánchez JL, Cruz-Talonia F, Apresa-García T, et al. High-risk human papilloma virus and cervical intraepithelial neoplasia in women at 2 hospitals in Mexico City. *Rev Invest Clin* 2002; 54:299-306.
55. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, Berumen-Campos J, Cruz-Valdez A, Alonso de Ruiz PP, González-Lira G. Human papilloma virus 16-18 infection and cervical cancer in Mexico: a case-control study. *Arch Med Res* 1997; 28:265-71.
56. Berumen J, Ordóñez RM, Lazcano E, Salmeron J, Galvan SC, Estrada RA, et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1325-1330.
57. Lizano M, García-Carrancá A. Molecular variants of human papillomaviruses types 16, 18, and 45 in tumors of the uterine cervix in Mexico. *Gac Med Mex* 1997; 133 Suppl 1:43-8.
58. Kennedy BP, Kawachi I, Glass R, Prothrow-Stith D. Income distribution, socioeconomic status and self rated health in the United States: Multinivel analysis. *BMJ*, 1998; 317: 917-21.
59. Norell S. *Diseño de estudios epidemiológicos*. Ed. Siglo XXI, 1994, España.
60. Clarke A., Anderson T. Does screening by PAP smears help prevent cervical cancer? *Lancet*, 1979; 2:1.
61. Instituto Nacional de Salud Pública. *Diagnóstico Basal para el Programa de Ampliación de Cobertura*, 1997.
62. Strauss, A., y Corbin, J. (1990). *Basic of Qualitative research: Grounded Theory Procedures and Technics*. Sage: Newbury Park.
63. Digene Corporation. Digene HPV test hybrid capture II test. In vitro test. A signal amplified hybridization microplate assay for the chemiluminescent of human papillomavirus, 1998.
64. Kleinbaum D.G, Kupper L.L Mahenstern H. *Epidemiology Research: Principles and Quantitatives Methods*. Lifetime leanning Publications, Belmont, 1982.

65. Kelsey J.J; Thompson W.D; Evans A.A. *Methods in Observational Epidemiology*. Oxford University Press, 1986.
66. Hosmely Lemeshol. *Applied Logistic regretion*. 2<sup>nd</sup> Ed.
67. STATA: *Statistics data analysis system*. Stata Corporation 1984-2001.
68. Strauss, A., y Corbin, J. (1990). *Basic of Qualitative research: Grounded Theory Procedures and Technics*. Sage: Newbury Park
69. Szasz, I. (1999). Género y salud. Propuestas para el análisis de una relación compleja. En Bronfman, M y Castro, R (coords.). *Salud, Cambio Social y Política. Perspectivas desde América Latina*. México: EDAMEX, 1999. pp.109-121.
70. Schütz, A. (1972). *La fenomenología del mundo social*. Buenos Aires: Piadós.
71. Shotter, J. (1989). "Social accountability and the social construction of 'you'", en Shotter, J. and Gergen, K. (eds.)(1989). *Texts of Identity*. London: Sage, 1994.
72. Ricoeur, P. (1990). *Oneself as Another*. Chicago: The University of Chiacago Press, 1992.
73. Casales, J.L. (1989). *Psicología Social. Contribución a su estudio*. La Habana: Editorial de Ciencias Sociales.
74. Grinberg-Zylberbaum, J. (1990). *Los chamanes de México. La voz del ver*. México: I.N.P.E.C
75. Pelcastre, B., Garrido, F. y Rojas, J. (1999). Representación social de la menopausia en un grupo de mujeres de Cuernavaca. En prensa.
76. Burr, V. (1995). *An Introduction to Social Constructionism*. London
77. Bronfman, M., Castro, R., Zúñiga, E., Oviedo, J. (1997). Del "cuánto" al "por qué": la utilización de los servicios de salud desde la perspectiva de los usuarios. *Salud Pública de México*. 39:442-450.
78. Cox JT; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The clinician's view: role of human papillomavirus testing in the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Guidelines for the management of abnormal cervical cytology and cervical cancer precursors. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(8):950-8.
79. Veeraraghavalu K, Pett M, Kumar RV, Nair P, Rangarajan A, Stanley MA, Krishna S. Papillomavirus-mediated neoplastic progression is associated

with reciprocal changes in JAGGED1 and manic fringe expression linked to notch activation. *J Virol*, 2004;78(16): 8687-700.

80. Carbone M, Klein G, Gruber J, Wong M. Modern criteria to establish human cancer etiology. *Cancer Res*. 2004; 64(15):5518-24.
81. Torres Lobaton A, Rojo Herrera G, Torres Rojo A, Hurtado Estrada G, Roman Bassaure E. Cervical cancer. Current view of its epidemiology and risk factors *Ginecol Obstet Mex*. 2004;72:466-74.
82. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 2005; 92(5): 891-4.
83. Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 103: 519-24.
84. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PK, Andersen PK, Ponten J, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355:2194-8.
85. Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol*. 2004; 92(3): 873-80.
86. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1997; 138:65-176.
87. Lazcano Ponce EC, Nájera-Aguilar P, Buiatti E, Alonso-de-Ruiz P, Kuri P, Cantoral L, et al. The cervical cancer screening program in Mexico: problems with access and coverage. *Cancer Causes Control*. 1997; 8:698-704.
88. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruíz PA, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998; 27:370-376.
89. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109:96-98.

# Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas

Laura Leticia Tirado-Gómez, MC, M en C,<sup>(1,2)</sup> Alejandro Mohar-Betancourt, MC PhD,<sup>(2,3)</sup>  
Malaquías López-Cervantes, MC PhD,<sup>(4)</sup> Alejandro García-Carrancá, PhD,<sup>(2,3)</sup>  
Francisco Franco-Marina, MC, M en C,<sup>(5)</sup> Guilherme Borges, PhD<sup>(1)</sup>

Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, García-Carrancá A, Franco-Marina F, Borges G. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. *Salud Pública Mex* 2005;47:342-350.

Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, García-Carrancá A, Franco-Marina F, Borges G. Risk factors in invasive cervical cancer among Mexican women. *Salud Pública Mex* 2005;47:342-350.

## Resumen

**Objetivos.** Evaluar la asociación entre cáncer cervicouterino (CaCu) invasor y el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) (carga viral/tipo 16), así como con factores ginecológicos y socioeconómicos. **Material y métodos.** Estudio de casos y controles pareado individualmente (215 casos con CaCu invasor y 420 controles). La población de estudio se reclutó entre los años 2000 y 2001. Se evaluaron variables tradicionalmente asociadas con CaCu (ginecológicas y socioeconómicas) y dos variables asociadas con la presencia de VPH (carga viral y el tipo 16). La presencia de VPH-AR se determinó mediante Captura de Híbridos II. La carga viral se midió a través de unidades relativas de luz y picogramos por ml (1 RLU=1 pg/ml), divididas en cuatro categorías: negativa (<1 pg/ml), baja carga viral (1-49 pg/ml), carga viral intermedia (50-499 pg/ml) y alta carga viral (>499 pg/ml). El análisis estimó razones de momios (RM) ajustadas a través de modelos de regresión logística condicionada. **Resultados.** La presencia de VPH-AR incrementa en 78 veces la probabilidad de presentar CaCu invasor; cuando el VPH es tipo 16, el incremento es mayor (RM= 429.7) comparado con otros tipos (RM=64.1). Se observó una tendencia importante en la RM al elevarse la

## Abstract

**Objective.** To evaluate the association between invasive Cervical Cancer (CC) and high risk Human Papilloma Virus (HR-HPV) (viral load and type 16), along with other gynecological and socioeconomic factors. **Material and Methods.** Individually matched case-control study (215 women with invasive CC and 420 controls). The study population was recruited between 2000 and 2001. A set of variables traditionally linked with CC (gynecological and socioeconomic factors) and two variables related to HPV infection (viral load and type 16) were assessed. Hybrid Capture II was used to detect HR-HPV DNA. Viral load was measured by light measurements expressed as relative light units (RLU) and they were categorized for analysis into four groups: negative (<1 RLU), low viral load (1-49 RLU), middle load (50-499 RLU) and high load (>499 RLU). The analysis included univariate, bivariate and multivariate techniques being the final step the estimation of Odds Ratios (OR) by means of conditional logistic regression models. **Results.** The probability of having invasive CC was 78 times higher in patients with infection of HR-HPV. Risk increases with HPV type 16 (OR=429.7) as compared with other types of HR-HPV (OR=64.1). An important trend was observed with the in-

Este artículo es un producto del trabajo de tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biológicas de la UAM-Xochimilco. Resultados preliminares de este trabajo se presentaron en la 21ª Internacional Papillomavirus Conference en la Ciudad de México, D.F., 22-26 de febrero de 2004.

Este proyecto fue financiado parcialmente por el CONACyT, a través del donativo 26198-M

- (1) Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana, México, D.F., México.
- (2) Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México.
- (3) Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.
- (4) Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.
- (5) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México.

Fecha de recibido: 18 de marzo de 2005 • Fecha de aprobado: 15 de julio de 2005

Solicitud de sobretiros: Dr. Guilherme L. Borges, Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana  
Calz. Del Hueso N° 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán, 04960 México, D. F.  
Correo electrónico: guimarae@cueyatl.uam.mx

carga viral ( $RM=46.6$  carga baja;  $RM=250.7$  intermedia y  $RM=612.9$  alta). Finalmente, los factores demográficos y obstétricos conocidos, incrementaron la probabilidad de CaCu invasor. No se observó asociación entre CaCu invasor y tabaquismo en la población de estudio. **Conclusiones.** Este estudio contribuye a la identificación de las mujeres con alto riesgo de desarrollar CaCu invasor, entre las pacientes infectadas con VPH-AR. Por otra parte, confirma la importancia de la infección de VPH-AR y refleja la carga viral del VPH-AR como cofactor y posible promotor en el desarrollo de la enfermedad. Por último, este biomarcador puede contribuir a mejorar la prevención y la detección temprana de esta enfermedad.

**Palabras clave:** neoplasmas de cuello uterino; virus del papiloma humano; carga viral; factores de riesgo; México

crease of the viral load (from 46.6 with low viral load; to 250.7 with intermediate and 612.9 with high load). The findings also indicate significant differences in the viral load between cases and controls according to age groups and HR-HPV types (16 versus others high risk types). Finally, the partner-demographic and obstetrical variables related to the disease increased the risk of invasive CC. No association between CC and smoking was observed in this population. **Conclusions.** This study helps in identifying women at higher risk of developing invasive CC as a subset of those patients infected with HR-HPV. The findings point strongly to the importance of the viral load in HR-HPV as a cofactor in the development of this disease. This biomarker contributes to improving the prevention and early detection of this disease and also to identify women at higher risk who carry a high viral load of HR-HPV.

**Key words:** cervix neoplasms; human papillomavirus; viral load; risk factors; Mexico

En los países en vías de desarrollo el cáncer cervicouterino (CaCu) está todavía asociado a una alta mortalidad, a diferencia de lo que sucede en los países desarrollados, donde la mortalidad ha disminuido de manera considerable.<sup>1-3</sup> En 2001, el CaCu ocupó en México el primer lugar entre los tumores malignos en la población femenina, con un total de 4 512 defunciones y una tasa de mortalidad de 18.3 por 100 000 mujeres de 25 y más años. Por otra parte, 24.4% del total de casos nuevos de neoplasias malignas, registradas durante ese año, correspondieron a CaCu. De esa cifra, 47% de los casos se presentaron en mujeres de 35 a 54 años de edad.<sup>4</sup>

A partir de la década de los años ochenta se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH) como una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad;<sup>5-7</sup> así, Walboomers y colaboradores<sup>8</sup> han informado que el CaCu invasor se asocia con la presencia de VPH en 99.7% de los casos. En años recientes se ha notificado la existencia de más de 100 tipos de VPH, siendo las variantes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 las consideradas como de alto riesgo (AR), por encontrarse asociadas al CaCu en más de 95% de los casos.<sup>9-10</sup> Por otra parte, se informa que otros tipos de VPH, como el 6, 11, 42, 43 y 44 muestran una débil asociación con CaCu denominándose, por tanto, tipos de bajo riesgo.<sup>9</sup>

Otros factores deben coincidir con el VPH, ya que se notifica una prevalencia de 38% de infección por VPH en mujeres sanas jóvenes,<sup>11</sup> misma que puede remitir con el tiempo.<sup>12-13</sup> Entre esos factores se encuentran el nivel socioeconómico bajo; el inicio temprano de la vida sexual; el antecedente de haber tenido dos o

más parejas sexuales; la edad temprana del primer embarazo; tres o más partos; el uso de anticonceptivos hormonales, y el tabaquismo.<sup>14-16</sup>

Otra situación que debe considerarse es la intensidad de la infección. Con respecto a la carga viral, existen algunos estudios donde se evalúa su relación con la presencia de displasias y cáncer *in situ*.<sup>17-18</sup> Asimismo, se ha notificado que las mujeres con citología normal pero con carga viral alta del tipo 16, corren un riesgo elevado de desarrollar neoplasias malignas intracervicales (NIC), sobre todo si la carga viral alta persiste a través del tiempo.<sup>17-18</sup> Asimismo, la literatura menciona que la carga viral también predice la presencia de CaCu invasor.<sup>19-20</sup>

En México se han realizado diversos estudios sobre CaCu, algunos de tipo descriptivo y otros de casos y controles.<sup>21-26</sup> Estos últimos se han enfocado al estudio de los factores de riesgo asociados a CaCu o a las lesiones premalignas. Otros más han evaluado las variantes y subvariantes de VPH en población mexicana.<sup>27-28</sup> Estos estudios han ampliado el conocimiento en el área, pero hasta el momento no se ha presentado un modelo comparativo de los distintos factores de riesgo para CaCu y carga viral, ni tampoco la posible relación de estos factores con los principales tipos de VPH.

En este trabajo se presentan los resultados de un estudio de casos y controles pareado individualmente, diseñado para evaluar la asociación de la carga viral de VPH-AR y otros factores, tanto ginecológicos como socioeconómicos, con la presencia de CaCu invasor. Asimismo, se evaluó el efecto de estos factores de riesgo en mujeres con CaCu y VPH tipo 16 y en aquellas con CaCu y otros tipos de VPH-AR.

## Material y métodos

**Selección de casos y controles.** Se tomaron como casos a mujeres con diagnóstico histopatológico de CaCu invasor, en cualquier estadio, sin que hubieran recibido alguna intervención terapéutica, y que fueran residentes, por lo menos durante el año previo al diagnóstico, de los estados de México, Morelos y Veracruz y del Distrito Federal.

Los casos fueron reclutados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de la Ciudad de México, en cinco clínicas de displasia del estado de Veracruz (Coatzacoalcos, Poza Rica, Río Blanco, Veracruz y Xalapa) y en la clínica de displasias de la ciudad de Cuernavaca, entre enero de 2000 y septiembre de 2001. La identificación de los casos se efectuó en la consulta externa de acuerdo con la signología observada y a los resultados de los exámenes que se realizaron en el primer nivel de atención. La confirmación del diagnóstico se hizo a través de colposcopia y del estudio histopatológico.

Para cada uno de los casos identificados se eligieron dos controles que fueran mujeres residentes del mismo estado que el caso índice, con edad comprendida en un intervalo de  $\pm 5$  años, con antecedente de vida sexual y sin antecedente de haber padecido algún tipo de cáncer. Los controles fueron seleccionados entre las acompañantes de pacientes que asistían al INCan, o bien a las clínicas de displasias. A todos los controles se les tomó una citología vaginal y una muestra para identificar VPH-AR.

Los controles cuyo resultado citológico indicó alguna alteración y/o datos de proceso infeccioso, o bien donde la captura de híbridos fue positiva a la presencia de VPH-AR, se remitieron a las unidades médicas correspondientes, según su condición de adscripción, con el propósito de que se les proporcionara el tratamiento correspondiente y/o su control posterior.

Los diagnósticos citológico e histopatológico de los casos y los diagnósticos citológicos de los controles se llevaron a cabo en el Departamento de Patología del INCan. La detección y la tipificación de VPH-AR, tanto en casos como en controles, se realizaron en el Laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

**Consentimiento informado.** De manera previa a la entrevista y a la toma de muestras, a cada caso o control se le daba por escrito y de manera verbal una explicación clara y detallada de su participación en el estudio (entrevista y toma de exudado vaginal para las pruebas de Pap y VPH). Posteriormente se les solici-

tó su firma o su huella dactilar para el consentimiento informado.

**Población de estudio.** Se identificaron 228 casos y 456 controles. En nueve de los casos (3.9%) la muestra biológica fue insuficiente para identificar DNA de VPH-AR, al igual que en dos de los 456 controles (0.4%). De los 219 casos restantes, cuatro no tuvieron suficiente muestra para identificar VPH16; lo mismo sucedió en 18 de los 454 controles. La muestra final con datos válidos para este trabajo fue de 215 casos y 420 controles. Cabe mencionar que el pareamiento se mantuvo pero con razón variable de los conjuntos, es decir, 205 conjuntos con razón de 2:1 y 10 conjuntos con razón de 1:1.

**Entrevista.** Los casos y controles fueron entrevistados en el INCan y en las clínicas de displasias mediante un cuestionario estandarizado y previamente validado, durante una prueba piloto.

El personal que participó en la recolección de la información, fue capacitado previamente por medio de la aplicación de las entrevistas a pacientes con diagnóstico de CaCu identificados en el INCan, pero que no participaron en el grupo de estudio.

**Variables.** Las variables incluidas en el cuestionario fueron: demográficas, antecedentes gineco-obstétricos, actividad sexual y socioeconómicas. Los aspectos demográficos incluyeron: edad, alfabetismo y escolaridad. Los antecedentes gineco-obstétricos se exploraron a partir de las siguientes variables: número de partos, presencia de infecciones vaginales y uso de anticonceptivos hormonales. La actividad sexual se evaluó considerando la edad de inicio de vida sexual activa. Finalmente, se incluyó también el antecedente de consumo de tabaco en algún momento de la vida.

Se construyó un índice socioeconómico que incluyó las siguientes variables: número de contribuyentes al ingreso familiar; situación de la vivienda; materiales de construcción de la vivienda en piso, techo y muros de la vivienda; disponibilidad de cocina y de agua entubada; tratamiento del agua de consumo; forma de eliminación de excretas; disponibilidad de luz eléctrica y número de focos en la vivienda. Dicho índice tuvo una buena confiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach= 0.74) y permitió clasificar a los participantes en tres niveles: bajo, medio y alto.

**Prueba para VPH.** Se tomó una muestra de células del canal endocervical para identificar el VPH-AR, empleando para ello el cepillo proporcionado con las instrucciones específicas del proveedor (Digene Cervical Sampler, Digene Corp., Gaithersburg, MD, EUA)<sup>®</sup>; las

muestras se conservaron a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento, una semana después. La técnica empleada para la identificación de VPH-AR fue la Captura de Híbridos II (CH-II)<sup>29</sup> que permite la detección cuantitativa y cualitativa de 13 tipos de DNA de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). La bióloga encargada de la realización de la Captura de Híbridos desconocía si la muestra procedía de casos o de controles.

Las muestras fueron desnaturalizadas y, posteriormente, la mezcla de las 13 se hibridizó con un cocktail específico de ácido ribonucleico (RNA) de VPH-AR. Se colocó cada muestra conteniendo el híbrido en una micropetaca y posteriormente se agregaron anticuerpos anti-híbridos conjugados con fosfatasa alcalina. Los anticuerpos específicos se detectaron agregando un sustrato quimioluminiscente (CDP-Star with Emerald II).

El sustrato reacción con la fosfatasa alcalina unida a los híbridos emitiendo luz, la cual es medida como unidades relativas de luz (URL) en un luminómetro (DMI. 2000, Digene Corp.). La intensidad de la luz emitida denota la presencia o ausencia de ADN de VPH en las muestras. El parámetro empleado como control positivo es una solución con 1pg/ml de una construcción de DNA que contiene VPH-AR.

El punto de corte empleado para identificar presencia de DNA de VPH-AR fue 1.0 pg/ml=1 URL; es decir, las muestras <1.0 pg/ml fueron consideradas como negativas para DNA de VPH-AR, mientras que las  $\geq 1.0$  pg/ml se consideraron como positivas. Para fines de análisis y de acuerdo con la distribución observada de las URL en la población de estudio, se establecieron tres categorías: +=baja carga viral (1 a 49 pg/ml), ++=carga viral intermedia (50 a 499 pg/ml) y +++=alta carga viral (>499 pg/ml). La proporción de casos en cada una de estas categorías fue de 32% aproximadamente.

En un intento por validar estos puntos de corte, se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad de los mismos. La sensibilidad fue de 95.8%, la especificidad de 84.8% y el valor predictivo positivo de 76.3%. Por último, el área bajo la curva tuvo un valor de 93.3%, sugiriendo un excelente desempeño del punto de corte.

La técnica empleada para la identificación del tipo 16 fue la Captura de Híbridos I (CH-I), en conjunción con el kit de prueba para VPH 16 (Diseño Corp. Gaithersburg, MD EUA).<sup>29</sup>

**Análisis de la información.** La información recolectada en los cuestionarios y los resultados de las citologías, de las biopsias y de la captura de híbridos se elaboró una base de datos, empleando el paquete D-Base IV.

La información se validó por medio de doble captura y por frecuencias simples. El análisis de variables continuas se realizó con medidas de tendencia central y

de dispersión al 95% de confianza. El análisis pareado se utilizó para el cálculo de razones de momios y estimación de intervalos de confianza al 95% para las variables categóricas.<sup>30</sup> Finalmente se estimaron las razones de momios ajustadas, mediante modelos de regresión logística condicionada con una razón variable de conjuntos, empleando el paquete estadístico STATA 7.0.<sup>31</sup>

## Resultados

**Características de la población de estudio.** En el cuadro I se muestra la distribución proporcional de los casos y controles según entidad federativa, siendo la siguiente: Veracruz: 38%; Estado de México: 29%; Distrito Federal: 21%, y Morelos: 12%. El promedio de edad para los casos fue de 49.2 años y para los controles de 48.2 años, con una edad mínima de 25 y 22 años y una edad máxima de 92 y 87 años, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. De los casos, 56% tuvieron una edad menor de 50 años.

La distribución de los casos según la etapa clínica de CaCu al ingresar al estudio fue la siguiente: estadio I: 21.8%; estadio II: 39.1%; estadio III: 33.1% y estadio IV: 2%. En 4% (nueve pacientes) de los casos, no fue posible determinar la etapa clínica, debido a que las pacientes acudieron a consulta en una sola ocasión. El tipo histológico, de acuerdo con el reporte de la biopsia, en 87.8% de los casos, fue cáncer epidermoide, seguido de adenocarcinoma (9.4%) y carcinoma adenoescamoso (2.8%) (cuadro I).

El resultado de la prueba de Papanicolaou, de acuerdo con la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP),<sup>31</sup> en 78% de los controles, fue normal; en 12% se registró inflamación y atrofia; en 5% se presentó algún grado de neoplasia intracervical (NIC I 4.2%; NIC II 0.2% y NIC III 0.7%), y en 4% se indicó presencia de proceso infeccioso.

**Factores asociados a CaCu invasor.** Se encontró que una serie de factores se asociaron con un incremento en la probabilidad de desarrollar CaCu: analfabetismo ( $RMp=4.8$ ); ausencia de escolaridad ( $RMp=12.5$ ); falta de seguridad social ( $RMp=5.7$ ); consumo de tabaco en algún momento de la vida ( $RMp=0.7$ ); nivel socio-económico bajo ( $RMp=10.8$ ); más de tres partos ( $RMp=4.2$ ); uso de anticonceptivos hormonales ( $RMp=1.6$ ); presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses ( $RMp=2.7$ ) e inicio de la vida sexual activa antes de los 20 años ( $RMp=2.6$ ).

La presencia de VPH-AR incrementa en 78 veces la probabilidad de desarrollar la enfermedad. La probabilidad es mucho mayor cuando el tipo de VPH es 16 ( $RMp=429.8$ ) que cuando es de otro tipo ( $RMp=64.1$ ). Por otro lado, existe una tendencia a que la probabili-



**Cuadro I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO.**  
**2000-2001**

Variables	% casos n=215	% controles n=420	p
Lugar de residencia			
Distrito Federal	20.5	21.0	
Estado de México	29.3	28.8	
Morelos	12.1	11.9	
Veracruz	38.1	38.3	1.00*
Grupo de edad			
<35	15.0	14.0	
35-49	42.6	42.1	
50-74	38.3	39.7	
>74	4.1	4.2	
Edad promedio	49.2 años	48.2 años	0.82†
Alteraciones histopatológicas			
Normal		78.4	
Inflamación y atrofia		12.1	
Inflamación severa		0.2	
NIC I		4.2	
NIC II		0.2	
NIC III		0.7	
Ca epidermoide	87.8		
Adenocarcinoma	9.4		
Ca adenoescamoso	2.8		
Otras infecciones		4.2	
Total	100.0	100.0	

\*  $\chi^2$  cuadrada  
 † t de student

NIC: neoplasia intracervical

dad se incrementa con los niveles de carga viral al pasar de 46.5 cuando es baja, a 250.7 cuando es intermedia y a 612.9 cuando es alta (cuadro II).

**Análisis de regresión logística condicional múltiple.** A partir del análisis pareado, se identificaron las variables con mayor fuerza de asociación con CaCu invasor, y se elaboró un modelo final para evaluar el efecto del tipo y de la carga viral en el desarrollo del CaCu invasor. El nivel socioeconómico se incluyó en el modelo como variable continua (cuadro III).

El cuadro III permite observar dos aspectos importantes: en primer lugar, que el aumento en la carga viral se asocia con un incremento en el riesgo de CaCu; en segundo lugar, que en cada nivel de carga viral, el riesgo es mayor cuando el tipo de VPH es 16.

Otras variables asociadas con el desarrollo de la enfermedad mostraron en el modelo final efectos independientes, incluso mayores que los observados en el análisis pareado. Es el caso de la presencia de infección cervicovaginal, manifestada a través de la leucorrea, con una razón de momios ajustada de 5.2 y de la falta de acceso a la seguridad social con una razón de momios ajustada de 8.8. Finalmente, el índice socioeconómico muestra que las mujeres con menor nivel tienen una probabilidad 1.6 veces mayor de presentar la enfermedad que aquellas con mejor nivel socioeconómico.

En seguida, se procedió a realizar un análisis de sensibilidad, eliminándose los controles con neoplasia intracervical I, II y III y se corrió nuevamente el modelo presentado en el cuadro III. Como era de esperarse, las estimaciones de la razón de momios se incrementaron para todos los niveles de la carga viral/tipo viral. Por ejemplo el grupo de VPH-AR (no 16) y carga viral alta pasó de  $RM=527.7$  a  $RM=1081.8$ , y la presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses pasó de  $RM=5.2$  a  $RM=5.9$  (datos no indicados en cuadro). Así, las cifras que se presentan en el cuadro III pueden ser vistas como estimaciones conservadoras de la probabilidad de desarrollar la enfermedad.

**Factores de riesgo en casos positivos y negativos a VPH16.** En el cuadro IV se presenta un análisis en paralelo para dos grupos de casos de CaCu: aquellos que tuvieron VPH16 (n=97 casos) y los 109 casos que tuvieron otros tipos de VPH de alto riesgo (18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) (n=109 casos). Este cuadro sugiere que los factores de riesgo tradicionalmente asociados al CaCu tienen un impacto similar en cada estrato de tipos virales.

## Discusión

En este estudio, realizado en 215 mujeres mexicanas con CaCu invasor y edades entre 25 y 87 años, se encontró que 95.8% tuvo antecedente de infección por VPH-AR, prevalencia similar a la notificada en otros estudios.<sup>8</sup> Del total de mujeres con CaCu invasor e infectadas por VPH-AR, 45.1% correspondieron a VPH16, porcentaje similar a los notificados en otros trabajos en México<sup>24,25,27,32</sup> y en otros países.<sup>6,9,33</sup>

La frecuencia de VPH-AR negativo en los casos de CaCu fue de 4.2%, al igual que en otros estudios.<sup>11</sup> Cabe aclarar que, en 1999, Walboomers<sup>10</sup> notificó la presencia de DNA de VPH en 99.7% de los casos de CaCu y mencionó que proporciones menores pueden deberse a tomas inadecuadas de las muestras o a alteraciones que afectan el gen L1 del VPH, que es el blanco de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En el caso presente, se consideró que pudo deberse a

XOCOMILCO SERVICIOS DE INFORMACIÓN  
 ARCHIVO HISTÓRICO

**Cuadro II**  
**ANÁLISIS SIMPLE CON PAREAMIENTO INDIVIDUAL DE LOS FACTORES DE RIESGO ANALIZADOS EN MUJERES MEXICANAS CON CÁNCER CERVICOUTERINO INVASOR. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO, 2000-2001**

Variables	% casos n=215	% controles n=420	RMp	IC 95%	p
<b>I. Características sociodemográficas y económicas</b>					
Analfabetismo	32.7	10.2	4.75	2.94-7.69	0.000
Escolaridad					
> 6 años	14.0	35.5	1.00		
1 a 6 años	53.3	54.3	3.24	1.97-5.33	0.000
Ninguna	32.7	10.2	12.51	6.51-24.06	0.000
Sin acceso a la seguridad social	92.5	67.8	5.72	3.28-9.99	0.000
Consumo de tabaco en algún momento de su vida	33.3	40.2	0.73	0.52-1.04	0.078
<b>II. Nivel socioeconómico</b>					
Índice socioeconómico					
Alto	25.8	57.8	1.00		
Medio	22.2	20.7	3.23	1.79-5.84	0.000
Bajo	52.1	21.5	10.78	5.76-20.19	0.000
<b>III. Antecedentes obstétricos</b>					
Número de partos					
Cero	6.1	15.0	1.00		
1 a 3	24.4	38.2	1.57	0.77-3.17	0.212
4 y más	69.5	46.8	4.25	2.15- 8.38	0.000
<b>IV. Antecedentes ginecológicos</b>					
Uso de métodos anticonceptivos hormonales	4.6	3.10	1.57	0.67-3.67	0.295
Presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses	67.30	48.70	2.70	1.79-4.10	0.000
<b>V. Actividad sexual</b>					
Inicio de vida sexual activa < 20 años	80.8	61.7	2.60	1.75-3.95	0.000
<b>VI. Infección por VPH</b>					
VPH de alto riesgo positivo	95.8	16.0	78.28	29.04-210.97	0.000
Tipo de VPH					
Sin VPH-AR	4.2	84.8	1.00		
VPH-AR No 16	50.7	12.6	64.09	20.23-203.12	0.000
VPH 16	45.1	2.6	429.74	98.21-1880.36	0.000
Carga Viral					
Negativo	4.2	84.8	1.00		
± = de 1 a 49 pg/mL	31.6	11.0	46.55	14.49-149.55	0.000
++ = de 50 a 499 pg/mL	31.2	2.6	250.72	59.54-1055.67	0.000
+++ > 499 pg/mL	33.0	1.7	612.91	114.54-3279.58	0.000

RMp: razón de momios pareada, obtenida a través de regresión logística condicionada

IC 95%= intervalo de confianza al 95%

VPH: virus del papiloma humano

la sensibilidad propia de la prueba empleada (Captura de Híbridos II) misma que, de acuerdo con la literatura, es de 96.6%.<sup>29</sup>

Asimismo se encontró que otros factores de riesgo normalmente asociados con el desarrollo de CaCu invasor, tales como el inicio de la vida sexual activa

antes de los 20 años,<sup>17</sup> paridad >3<sup>17</sup> y el nivel socioeconómico,<sup>16</sup> también incrementaron la probabilidad de padecer CaCu.

Un hallazgo muy particular fue que el tipo viral y la carga viral fueron factores asociados al CaCu, como ya se ha señalado en otras investigaciones.<sup>17-20,33</sup> Sin

**Cuadro III**  
**MODELO FINAL DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONADA CON LOS FACTORES ASOCIADOS**  
**A CÁNCER CERVICOUTERINO INVASOR**

Variables	n casos/controles	%	RM ajustado (n=594)	IC 95%
Tipo VPH* y Carga Viral†				
No 16 y CV+	55/43	50.4/81.1	50.53	12.10-210.98
No 16 y CV++	32/6	29.4/11.3	255.29	27.50-2370.22
No 16 y CV+++	22/4	20.2/7.6	527.73	45.22-6158.82
16 y CV+	13/3	13.4/27.3	1817.86	70.48- 46888.53
16 y CV++	35/5	36.1/45.4	360.39	28.92-4491.61
16 y CV+++	49/3	50.5/27.3	2458.06	163.82-36882.36
Sin acceso a la seguridad social	196/284	92.4/67.8	8.77	2.17-35.41
Presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses	138/202	67.3/48.7	5.23	1.60-17.04
Nivel socioeconómico (continua)	101/82	52.1/21.5	1.59	1.04-2.44

\* Infección por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH) dividido en tipo 16 y otras variantes de alto riesgo (18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)

† CV+= carga viral de 1 a 49 pg/ml CV++= carga viral de 50 a 499 pg/ml CV+++= carga viral >=500 pg/ml

Notas: El valor de  $r^2$  para el modelo fue de 0.85. En un paso previo se ajustó un modelo que también incluía las variables: paridad, inicio de vida sexual activa, analfabetismo y uso de anticonceptivos hormonales, y los esumadores (RM) fueron: 2.13 (0.52-8.72); 3.17 (0.70-14.43); 1.24 (0.26-6.04); 2.09 (0.13-34.08), respectivamente, por lo cual se eliminaron del modelo final

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

**Cuadro IV**

**FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES A LA CARGA VIRAL EN MUJERES CON CÁNCER CERVICOUTERINO INVASOR, CON VPH16 Y OTROS TIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO, 2000-2001**

Variables	Mujeres con CaCu y VPH16 y sus controles (97 casos y 190 controles)		RM	Mujeres con CaCu y otros tipos de VPH-AR y sus controles (109 casos y 212 controles)		p
	RM	IC 95%		IC 95%	$\chi^2$	
Paridad mayor a tres partos	4.30	1.78-10.39	1.60	0.75-3.43	2.37	0.12
Inicio de vida sexual activa <20 años	1.61	0.65-4.01	1.34	0.65-2.76	0.10	0.75
Analfabetismo	5.24	1.96-13.93	3.12	1.44-6.77	0.00	0.97
Sin acceso a la seguridad social	3.86	1.38-10.78	7.16	2.82-18.14	0.62	0.43
Uso de anticonceptivos hormonales	1.07	0.42-10.16	1.22	0.20-7.51	0.13	0.72
Presencia de infección vaginal (leucorrea) en los últimos tres meses	2.80	1.23-6.35	3.22	1.63-6.37	0.18	0.67
Nivel socioeconómico (continua)	1.47	1.09-1.99	1.46	1.13-1.88	0.10	0.75

Nota: Ji cuadrada para la homogeneidad de las RM entre VPH16 y otros tipos de VPH-AR

RM: razón de momios

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

VPH 16: virus del papiloma humano tipo 16

VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo

embargo, fue posible demostrar que estos dos factores son, en realidad, independientes el uno del otro: la carga viral incrementa la probabilidad de desarrollar CaCu invasor, y el tipo 16 se asocia a riesgos más elevados que otros tipos de VPH-AR en cada nivel de carga viral. Estos resultados pueden apoyar la hipótesis de Peitsaro y colaboradores<sup>34</sup> que establece que la alta carga viral incrementa el riesgo de los eventos iniciadores de displasias, como es la integración viral, independientemente de si la alta carga viral refleja la extensión de la infección o el incremento del número de copias virales.

Por otra parte, el aumento de riesgo asociado con el VPH16 no ocurre sólo en función de una mayor carga viral encontrada en estas pacientes, sino que implica una mayor patogenicidad de este virus, como lo mencionan Hudelist G y colaboradores<sup>35</sup> al decir que el VPH16 parece ser capaz de inducir la transformación neoplásica maligna sin previa integración de su DNA.

Además de la patogenicidad propia del virus, existen otros aspectos como son los factores de riesgo relacionados con el entorno social de las personas. Así, la literatura indica que los bajos niveles socioeconómicos y educativos, impiden el acceso a los servicios de salud y, por ende, a la detección temprana de la enfermedad.<sup>36-37</sup> En concordancia con estos estudios, se observó que la falta de seguridad social fue el cofactor más importante en la asociación entre VPH-AR y CaCu, lo que era de esperarse pues al INCan acude población abierta.

Otro aspecto relacionado con el entorno social es la conducta individual de las personas en el terreno de la sexualidad, ya que de ello dependerá en un momento dado la probabilidad de infección por VPH. Puede pensarse que mujeres que inician su vida sexual activa antes de los 20 años de edad, tienen mayor actividad sexual y, por consiguiente, más tiempo de exposición y probabilidades de estar en contacto con el VPH-AR, o bien tener mayor cantidad de inóculo. En este estudio se observó un incremento en el riesgo de CaCu invasor cuando las mujeres iniciaron su vida sexual activa antes de los 20 años de edad, lo cual también puede deberse a la inmadurez del cuello uterino como mencionan algunos autores.<sup>38</sup>

La respuesta inmune es otro aspecto que cabe considerar: algunos autores<sup>39-41</sup> informan que las mujeres con inmunosupresión grave (CD4)/microL<100) tienen mayor riesgo de presentar una anomalía citológica y alta carga viral de VPH de alto riesgo, debido a la persistencia de la infección.

Una limitación del presente estudio es la medición de la carga viral, ya que se utilizó el método semicuantitativo de CH-II. Se ha señalado que, donde se

realiza dicha medición, es deseable calcular y ajustar por el número de células, puesto que el número de copias virales depende del número de células o del ADN obtenido.<sup>17,37,39</sup> Otras limitantes son el tiempo de infección y el tamaño de la lesión, ya que pueden influir en la magnitud de la carga viral, y en este estudio dichas variables no se incluyeron. El presente trabajo está limitado a mujeres con CaCu invasor, y los resultados no son necesariamente extrapolables a los estadios más tempranos de esta enfermedad.

Quizá la prueba de PCR en tiempo-real sea la tecnología de mayor sensibilidad, pero aún no existe información suficiente para que se le considere como el método estándar. La CH-II detecta altas cargas virales, por lo que permite identificar pacientes con infección activa, elegibles para seguimiento y vigilancia. Sin embargo, el problema de error de muestreo será una limitante hasta no obtener un método validado para evaluar el número de copias virales en la infección por VPH.<sup>42</sup>

En conclusión el estudio destaca la variabilidad biológica en relación con el tipo de VPH y carga viral, siendo el VPH16 el más frecuente en mujeres con CaCu invasor. Por otra parte, el comportamiento de la carga viral de VPH-AR mostró una tendencia dosis-respuesta.

La información obtenida en este trabajo es relevante ya que, a través de la tipificación viral y la carga viral, junto con el estudio de los factores de riesgo para la enfermedad conocidos previamente, permitirá identificar a mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Por otra parte, confirma la importancia de la infección de VPH-AR y refleja a la carga viral del VPH-AR como cofactor y posible promotor en el desarrollo de la enfermedad. Por último, este biomarcador puede contribuir a mejorar la prevención y la detección temprana de esta enfermedad.

### Agradecimiento

Los autores agradecen a la bióloga Miriam Guido su apoyo en el procesamiento de las muestras para la identificación de VPH-AR y VPH16. Asimismo, agradecen la colaboración de la LTS Blanca Vela Rodríguez y de la Lic. en Enf. Leticia Atonal Rocha, responsables de las entrevistas.

### Referencias

1. Sherris J, Herdman C, Elias C. Cervical cancer in the developing world. *West J Med* 2001; 175:231-233.
2. Mohar A, Frias-Méndivil M. Epidemiology of cervical cancer. *Cancer Invest* 2000; 18:584-590.
3. Tremont-Lukats IW, Teixeira GM. Cervical cancer decreasing, but not everywhere. *Lancet* 1997; 350:449.

4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). México, DF. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 2001.
5. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002; 89:183-190.
6. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19:1-5.
7. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:1-17.
8. 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.
9. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63-73.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527.
11. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002; 109:96-98.
12. Moscicki AB, Shiboski S, Hillis NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364(9446):1678-83.
13. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357:1831-1836.
14. De Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103:705-708.
15. Azzalà E, Urteaga C, Rebolledo A, Villegas RA, Medina E, Csendes A. Diet, smoking and reproductive history as risk factor for cervical cancer. *Rev Med Chil* 2001; 129:597-603.
16. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1997; 138:65-176.
17. Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 41-7.
18. Van Duin M, Snijders PJ, Schrijnemakers HF, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MA, et al. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 2002; 98: 590-595.
19. Sun CA, Lai HC, Chang CC, Nieh S, Yu CP, Chu TY. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001; 83:95-9.
20. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002; 360: 228-229.
21. González-Garay ML, Barrera-Saldaña HA, Aviles LB, Alvarez-Salas LM, Gariglio P. Prevalence in two Mexican cities of human papillomavirus DNA sequences in cervical cancer. *Rev Invest Clin* 1992; 44:491-9.
22. Vargas-Hernández VM. Human papilloma virus. Epidemiologic, carcinogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Ginecol Obstet Mex* 1996; 64:411-417.
23. Sánchez-Vega JT, Torres ME, Tay-Zavala J, Rulz-Sánchez CD, Romero Cabello R. Frequency of intraepithelial neoplasia of the cervix and risk factors in women in Mexico City. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65:3-7.
24. Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol* 1998; 70:115-120.
25. Hernández-Hernández DM, García-Carranca A, Guido-Jiménez MC, González-Sánchez JL, Cruz-Talonia F, Apresa-García T, et al. High-risk human papilloma virus and cervical intraepithelial neoplasia in women at 2 hospitals in Mexico City. *Rev Invest Clin* 2002; 54:299-306.
26. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, Berumen-Campos J, Cruz-Valdez A, Alonso de Ruiz PP, González-Lira G. Human papilloma virus 16-18 infection and cervical cancer in Mexico: a case-control study. *Arch Med Res* 1997; 28:265-71.
27. Berumen J, Ordóñez RM, Lazcano E, Salmeron J, Galvan SC, Estrada RA, et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1325-1330.
28. Lizano M, García-Carranca A. Molecular variants of human papillomaviruses types 16, 18, and 45 in tumors of the uterine cervix in Mexico. *Gac Med Mex* 1997; 133 Suppl 1:43-8.
29. Digene Corporation. Digene HPV test hybrid capture II test. *In vitro* test. A signal amplified hybridization microplate assay for the chemiluminescent of human papillomavirus, 1998.
30. Kelsey JJ, Thompson WD, Evans AA. *Methods in observational epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1986.
31. Cox JT. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The clinician's view: role of human papillomavirus testing in the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Guidelines for the management of abnormal cervical cytology and cervical cancer precursors. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8):950-8.
32. Torres Lobaton A, Rojo Herrera G, Torres Rojo A, Hurtado Estrada G, Roman Bassaure E. Cervical cancer. Current view of its epidemiology and risk factors. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72:466-74.
33. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllenstein U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer* 2005; 92(5): 891-4.
34. Peitsaro P, Johansson B, Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 886-91.
35. Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3): 873-80.
36. Lazcano Ponce EC, Nájera-Aguilar P, Buíatti E, Alonso-de-Ruiz P, Kuri P, Cantoral L, et al. The cervical cancer screening program in Mexico: problems with access and coverage. *Cancer Causes Control* 1997; 8:698-704.
37. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA, Romieu J. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 1998; 27:370-376.
38. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19:1-5.
39. Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3341-3345.
40. Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carraturo N, Matsubara R, Lanhos J, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:129-135.
41. Palefsky JM, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3):226-236.
42. Ifner T, Villa LL. Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31 :80-88.

## CERVICAL CANCER: A QUALITATIVE STUDY REGARDING SUBJECTIVITY, FAMILY, GENDER AND HEALTH SERVICES

Blanca E. Pelcastre-Villafuerte, Ph.D.<sup>1</sup>; Laura L. Tirado-Gómez, M.D., M.Sc.<sup>2,3§</sup>;  
Alejandro Mohar-Betancourt, M.D. Ph.D.<sup>3,4</sup>; Malaquías López-Cervantes, M.D. Ph.D.<sup>5</sup>

- 1) Centro de Investigación en Sistemas de Salud. Instituto Nacional de Salud Pública. Secretaría de Salud. México.
- 2) Doctorado en Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma Metropolitana
- 3) Instituto Nacional de Cancerología. Secretaría de Salud. México.
- 4) Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.
- 5) Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

<sup>§</sup>Corresponding author

Email addresses:

BEPV [bpelcast@correo.insp.mx](mailto:bpelcast@correo.insp.mx)  
LLTG [ltiradoqomez@hotmail.com](mailto:ltiradoqomez@hotmail.com)  
AMB [mohar@servidor.unam.mx](mailto:mohar@servidor.unam.mx)  
MLC [mlopez@correo.insp.mx](mailto:mlopez@correo.insp.mx)



# CERVICAL CANCER: A QUALITATIVE STUDY REGARDING SUBJECTIVITY, FAMILY, GENDER AND HEALTH SERVICES

## ABSTRACT

**Background.** In 1999, cervical cancer was one of the leading causes of death in Mexico; Socioeconomic, behavioral and biological characteristics have been identified as a part of its etiology, all of them via quantitative techniques.

Such characteristics, however, do not sufficiently explain the role that emotions, family networks and socially-constructed categories such as gender play in the utilization of health services for the diagnosis and treatment of cervical cancer, nor the timely carrying out of preventive actions, such as getting a Pap smear, or in seeking adequate follow-up to treatment – when and if administered. **Method.** A qualitative study was carried out with the purpose to analyze the role of different social and cultural factors in the timely detection of cervical cancer. Part of a multi-level, multi-method research effort, this particular study was based on individual interviews with women diagnosed with cervical cancer (identified as the “cases”), their women friends and relatives (identified as the “controls”) and the cases’ husbands. **Results.** The results showed that denial and fear are two important components that regulate behavior of both the women and their partners. Those women with a small support network may be limited as far as opportunities for taking action for their own health and well being. **Conclusions.** The women tended not to worry about their health, in general, and cervical cancer in particular, as a consequence of the concepts they have regarding their bodies and their feminine identify – both of which are socially determined. Also, it is necessary to improve the quality of information provided in health services.

**Keywords:** cervical cancer, qualitative studies, subjectivity, family, gender, health services.



## **CERVICAL CANCER: A QUALITATIVE STUDY REGARDING SUBJECTIVITY, FAMILY, GENDER AND HEALTH SERVICES**

### **BACKGROUND**

In 1999 in Mexico, malignant tumors were the first cause of death in the working-age population among which cervical cancer (CC) was the most frequent tumor and accounted a total of 2,958 deaths and a rate of 4.9 per 100,000 inhabitants in the age range 15-64 years (INEGI/SSA, 1999).

Regarding its distribution across states, in 1995 the greatest number of new cases of CC belonged to the State of Veracruz (10.2%), followed by the State of Mexico (8.9%) and the Federal District (8.8%), all of which have a high population density. However, the states with the highest mortality rates per 100, 000 inhabitants were: Nayarit (9.0), Colima (7.6), Zacatecas (7.2) Morelos (6.8) and Veracruz (6.4) (SSA, 1996).

There are multiple factors involved in the CC etiology, such as: low socioeconomic level, early intercourse, multiple sexual partners, early age at the first pregnancy, multiparity, use of hormonal contraceptives and smoking (Biswas, *et al.*, 1997; Mackillop, *et al.*, 1997; Hoffmann, *et al.*, 1997; Faggiano, *et al.*, 1997; De Sanjose, *et al.*, 1996). Another factor recently studied as a CC initiator is the presence of cervical infections, mainly those caused by human papillomavirus (HPV) (Kjaer, 1997; Franco, 1997; Bosch *et al.*, 1997; Chang *et al.*, 1997; Mendoza-Alcantar *et al.*, 1994).

Therefore, CC has been approached from different study perspectives: aspects: from a molecular level, focusing on the search for and the typification of human papillomavirus; at the cellular level, looking for malignant transformation by means of the Papanicolaou

test (Pap); and at the individual level, in search of physical, psychological and familial consequences of the disease.

For these studies quantitative techniques have been traditionally used with the aim of getting a clear picture of the natural history of this disease. However, such techniques do not allow for exploring both the individual and the group contexts, which, in theory become the determinants of demand for and the successful utilization of preventive measures, such as the Pap test.

In the health arena great advances have derived from the application of qualitative research techniques, especially in those programs involving intimate and very subjective aspects of the couple. Such is the case of focal groups used to achieve better coverage of family planning programs and AIDS prevention. The effective evaluation of risk attitudes and perceptions in men and women allowed, in consequence, for the development of appropriate educational programs (Mckenna *et al.*, 1993; Brooks, 1996).

At the national level, there are only a handful of studies that furnish information about the barriers that limit the effectiveness of programs for timely detection of CC. Moreover, there is no one single program aimed at increasing male participation in regard to reproductive health matters. The lack of male involvement in programs for early CC detection is a result of men's position within the couple, as well as their ignorance in about the consequences of their own attitudes and perceptions about this or other disease (Corral *et al.*, 1996; Larsen *et al.*, 1996; Bonelli *et al.*, 1996).

Therefore, this paper attempts to analyze the role of different social and cultural factors in relation to the early detection of CC, focusing on the influence of the partner and the

social networks regarding the utilization of the Pap test (Dignan *et al.*, 1995; Curtin, 1994).

## **METHOD**

This work is part of a larger multilevel and multimethod study which had the objective of collecting information from the molecular (HPV), to the cellular and individual levels (sociodemographic and economic aspects, gynecologic-obstetric antecedents and tobacco habit), and is based on the interpretation of qualitative results from a case-control study.

The purpose of the qualitative arm was to identify individual and family characteristics that allow a demand for and the successful utilization of the Pap test, and to identify the barriers that limit such success, comparing cases of CC and controls (we incorporated testimonies of women's partners in the analysis). Also, we compared aspects related to the perception and knowledge of the disease and those related to the access to health care, and its effectiveness, and quality of the program.

For this case-control study, newly diagnosed CC cases were enrolled from the states of Veracruz, Morelos, the state of Mexico and the Federal District, who sought care at the National Cancer Institute in the Federal district and the dysplasia clinics in the state of Veracruz.

Personal interviews were conducted by trained personnel using a guide with items grouped in four sections: i) subjectivity, ii) family, iii) gender, and iv) health services.

In total we interviewed 130 cases, 200 controls and 20 husbands of cases. For the purpose of this paper, the qualitative analysis was made with a sub-sample of 20 cases (mean age= 45 years), 20 controls (mean age= 42 years) and 11 husbands. The interviews were taped and later transcribed and a discourse analysis was carried out by

means of grounded theory techniques (Strauss and Corbin, 1990). We used the notion of Discourse Analysis from Critical Social Psychology, it means, language is a regulative and constitutive practice of relationships among people (Iñiguez and Antaki, 1998). Through discourse analysis, we can go beyond semantic level.

The analysis was carried out with Atlas-ti programme (v.4.2) support, independently for each group (cases, controls or husbands), and we based it on the following steps:

1. Theoretical categories were defined, which were conceptual codes for organizing information.
2. Analysis of interviews was carried out assigning conceptual codes to data segments sharing the same idea (open coding).
3. Identification of new categories with analytical capacity from data.
4. Identification of categories properties (axial coding).
5. Integration of codes families.

## **RESULTS**

The following results are organized according to the sections before mentioned for interviews. Likewise, such results are separated into sections corresponding to cases, controls and husbands.

### **CASES**

#### **Subjectivity (see box 1)**

This category includes all those emotional reactions related to having CC, including the personal interpretation of signs and symptoms and that which they provoke within the woman.

A positive diagnosis generates different emotional reactions in women, such as: fear, depression, sadness or guilt for having let time pass, for having ignored recommendations to get a Pap smear or for not having considered the exam important.

The depression that some of the women develop is so severe that, at least one of them said on having sought professional psychological help to face her situation. Other reactions appear to be more on the rational level, for example, denial or invulnerability; the perception of being at low risk for CC is present even prior to the women's diagnosis and is one of the reasons why they do not go for a Pap smear.

The most frequent perception of cancer is definitely negative, with a fatal connotation, such that it is not easy for the women to accept their diagnosis.

The interpretation of symptoms plays a very important role here. Seriousness of a symptom is related to its frequency and to the woman's lack of control over it, e.g., the continuously appearing vaginal secretions, pain, and bleedings are those that create alarm. The absence of a preventive attitude towards one's health is very noticeable among these women. In fact, the women believe that in the absence of symptoms, it is not necessary to go for a Pap smear.

The first remedy the women come up with for a diagnosis they deny to accept is hope of being cured. Such an attitude allows the women to face their treatment with courage. Nevertheless, not all such expectations are based on medical prognosis, but rather on the women's will to live.

## **Box 1. Cases' views**

### **Subjectivity**

*"...but you know, now I see my case and I say, it would have been thousands of times better if I had stopped feeling embarrassed about it and got rid of all those silly complexes that one has and I think that right now I would not be in this situation." P10: case2.txt (139:145).*

*"...and then I still neglected myself, later I couldn't stand the pains, they were stronger each time..." P 8: case1.txt (40:43).*

*"- Did you take any tests after that? Did you visit the doctor?- No, not since they operated on me, until just recently, I never did anything, I never visited a doctor, nothing, until (I started feeling uncomfortable)..." P 8: case1.txt (145:151).*

*"...and I was saying -no, if it isn't necessary, and since I don't have anything, I feel fine, I am not sick ...." P13: case3.txt (346:348).*

*"...well I think, ¿don't you?, because one says – if nothing hurts me, then why should I do it, isn't that so?" P18: case8.txt (185:186).*

## **Family (see box 2)**

This category gathers information regarding: previous experiences with cancer in the family, and communication and support existing between couples and within families.

Most of these women have had previous experiences with CC in their family, such as their mother or their sister; for them, even leukemia has a direct relationship with this disease.

There are few women who go on their own initiative to have a Pap smear; generally they follow the recommendations of their physicians and sometimes, of their daughters, neighbors and friends. When they go on their own, the previous experience with CC,

especially within the family, plays a very important motivating role.

Cancer is an event the women almost always experienced in solitude. The women almost never shared their experience with their family members either because of the kind of relationship they have with their partners, marked by a great lack of communication, or, so as not to worry their children. Most of the women don't know whether the other women within their own family have gone for a Pap smear or not. When they do share their feelings regarding their diagnosis, they usually do so with acquaintances or with persons with similar religious beliefs. When sharing with acquaintances, the purpose seems to be to offer a recommendation or a piece of advice to other women so that they go for a Pap exam in a timely manner. When sharing with those of similar religious beliefs, the women tend to be looking for spiritual support.

For all these reasons it is quite difficult to clearly identify what familial support the women receive, even when they admit their relatives have helped them *as much as they are able to*.

In the face of this lonely experience, the women have an increased desire for moral support from their partners, who sometimes react by abandoning them. When the partner's reaction was to abandon his wife, it was explained by the fact that if the woman had to lose her womb, the possibility of having children no longer existed, and that was the reason for the separation.

The women expressed that they would like to receive moral support more than anything else, so as to feel protected and not alone in the experience. Some of the women who

were interviewed do not have partners. If their separation was prior to the diagnosis, they usually receive support from their children.

### **Gender (see box 2)**

This category takes into consideration those perceptions, ideas and actions that reflect the social construction of the sexes as well as current socio-cultural values. Reactions of the women's partners and the support they give to them are discussed as are the reasons women give for not going for a Pap exam.

For most of the women, the Pap exam itself is a particularly uncomfortable experience because of the moral implications. The notion of submissiveness appears when the women are explaining that men "must" have sexual relations, and when they cannot be satisfied in this sense, they look for the company of other women. The women assume such behavior is completely natural and legitimate. When faced with a confirmed diagnosis of CC, the women start fearing abandonment by their partners and that fear transcends the disease itself.

What stands out here is the belief that within a couple, the woman ought to provide the pleasure to her partner even at her own expense and that taking action, such as asking one's physician whether it is possible to have sexual relations with her husband, are cause for embarrassment. Even among the health care staff, the sexual behavior of the woman is questioned before that of her partner, as shown in some testimonies.

Another idea that stands out is that the women are the ones who secure the health of the family. They are the ones who look after the timely care of different members of the



family, neglecting their own health or leaving it to last, many times until it is too late to intervene. The invaluable compensation that these women receive is, undoubtedly, the love of their daughters. Motherhood is a characteristic that defines the female condition. The failure to be able to procreate, therefore, is given as a cause for abandonment and is present in the discourse of these women. As with pregnancy and the care for children, health care is another responsibility that the women assume as a part of the social role they must satisfy. This assumption is confirmed by the fact that they do not mention anything to their husbands about their CC, so as not to worry them – a reflection of the woman's belief that she is the only one responsible for her health, including its monitoring and treatment, when she has been detected with a disease like CC. Not only is this assumption held by the women, but also by their male partners who delegate to them the responsibility for following the appropriate treatment. Occasionally, the women themselves justify the fact that their partners do not accompany them, saying that they have to work to pay for food and for their treatment-related expenses.

## **Box 2. Cases' views**

### **Family and Gender**

*"...when he heard that I had a cancer, that they were going to take out my womb, he took it all very bad, perhaps from its negative side, he became distant and didn't give me any moral or financial support any longer". P14: case4.txt (177:181).*

*"...because, you see, I felt embarrassed, because I felt a bit more inhibited, as if I were ashamed, but later, well, when I had my children, one of them told me: -mom you live in the stone ages, you must forget about those things, don't think the doctors are going to see only you, they see a lot of people – that's how I started going for my PAP exam". P13: case3.txt (242:249).*

*"I think that the husband can't stand a sick wife, isn't that so? Because they have to have [sexual] relations and I feel sad sometimes because sometimes I think he is going to trade me for another woman, for a good one". P17: case7.txt (188:192).*

*"...he was saying that I was no good as a woman because I never got pregnant, now with this (CC), he left me more easily". P14: case4.txt (254:260).*

## **Health services**

The category includes information about quality of care received when health services are used by women.

The women qualify the care they received as being good and despite the fact that they express the same opinion with regards to the information they received from the physicians and health workers, the latter appears to be very limited and the women harbor many doubts.

Their subjective evaluation of the care they receive seems to be influenced in an important way by a sense of gratitude. Some women mention that in their first consult, they were not examined (examination is the action expected by them) and that the doctor didn't tell them what they had, but simply prescribed medication. Both reasons make uncomfortable their consult.

## **CONTROLS**

### **Subjectivity (see box 3)**

In spite of not having a positive diagnosis, these women controls develop a certain fear which is fostered by the experience of having someone close to them with CC. Guilt is a feeling the control women share with the cases, generally due to the fact that for not

having sought out such a *simple exam*, their family members are having such an unpleasant experience:

The controls talk about the need for the cases' husbands to support their wives when they have CC rather than become uninvolved in the matter or worse yet, abandon them.

The cases close to them, especially the relatives, fostered feelings of sadness, pain and depression. Such pain turns to fear when accompanied by the frequently mentioned notion of death.

In spite of the seriousness with which they perceive CC, the control women leave the issue of survival up to God. Yet along with this idea, there is also the notion that scientific advances can often times prevent death, even though CC is qualified as an incurable disease. Underlying both notions is the concept of the miraculous, mixed with a form of denial.

Despite the fear they expressed, these women still perceive themselves as being at low risk for CC, a perception which is not modified by living in close contact with CC cases and which is manifested in the absence of taking any preventive actions. The women visit health care services for family consultations, but not to have a Pap exam.

### **Family (see box 3)**

Daughters are the family members that seem to play the most important role in recommending and encouraging their mothers to go for a Pap smear.

The control women admit that they have problems and misunderstandings with their husbands, apart from the issue of whether or not they should go for a Pap smear. For example, the men more openly accept having extramarital relations, which occasionally causes them to feel guilty, and which they then relieve with palliatives, such as bringing

medication to their wives to cure some infection that they believe was caused by their extramarital behavior.

### **Gender (see box 3)**

The interviewed women justify the behavior of the partners in two distinct situations: first, at the time of the Pap smear, at which point they do not feel that the man is obliged to get involved because health maintenance is the exclusive responsibility of the woman. And second, when there is a positive CC diagnosis, at which point the women feel that the partner ought to become aware of the situation and show his support given the seriousness of the problem.

*Toleration* of their partners, despite the lack of affection and communication in the relationship, seems to be accepted as an obligation by the women, as if marriage were a contract to be fulfilled and not something one commits to by choice.

Sometimes, the partner is the reason for the woman's poor disposition, given the lack of affection shown toward her, yet she doesn't dare admit it to him. A certain embarrassment is manifested by the woman because of their partner's behavior, which, when accompanied by the social burden of being women, results in a sense of duty to bear their husbands, even when they receive reproaches from them:

In general, the women express a feeling of being abandoned by their partners; they perceive them to be estranged and not at all concerned for them. Just as with the cases, the controls are bothered by the fact that their bodies are seen during the Pap exam, thus revealing the assumption that female integrity is closely linked to having a sense of shame.

### Health services (see box 3)

In general, the women are lacking a more complete explanation from their doctors; when told that they have a "mild infection", their anxiety lessens but they remain with the desire to know more.

#### **Box 3. Controls' views**

##### **Subjectivity, Family, Gender and Health Services**

*"-You told me that your mother died of a CC; when she was sick, did you have a PAP smear? Did you get worried?, did you want to know more about it?*

*-No, I never thought I was going to have that, I never thought it." P12: control1.txt (108:114).*

*"...it seems to be more the responsibility of us, women, first because it's our body, it looks more like the responsibility of the women, doesn't it? (...) to worry about it (...) I think that the responsibility is one's own more than the partner's." P18: control7.txt (221:229).*

*"...whenever he comes, he gets angry because I don't want to be with him [sexually]. He even tells me that it is because I have another [man], and I am very afraid of being with him..." P20: Control9.txt (112:114).*

*"no, they haven't told me, only, I took it to the doctor and no, the actual truth, perhaps the doctor doesn't have the time, and one wants to know the actual truth, about what is happening inside her, because, well, there are times that the doctors don't, don't give us this, I mean, that point of view from which, where the infection came from or what is the infection, nothing..." P.15: control14.txt (118:1)*

### HUSBANDS

#### **Subjectivity (see box 4)**

The husbands that were interviewed mentioned that they felt frightened by their wives' symptoms. The primary symptoms they mentioned as being alarming were bleeding, hemorrhaging, intense pain and fainting. Given the seriousness of the symptoms,

surgery is perceived to be the only possible alternative.

#### **Family (see box 4)**

The interviewed men appear willing to help their wives with anything they can or with what is necessary; some of them accompany their wives to their Pap exam and remain with them until after a diagnosis is confirmed. It is important to point out, however, that the men who were interviewed were the ones who accompanied their wives to their consultations – implying a potential source of bias. The men also mention that the daughters are generally the ones who recommend that their mothers go for a Pap smear.

#### **Gender (see box 4)**

Among the reactions of the interviewed men, fear of a possible positive diagnosis of cancer is manifested. Concern over the privacy of one's body is not exclusive to the women, the men also report shame for the fact that their wives' bodies are seen.

Regarding a possible confirmed diagnosis, the men express fears that have more to do with the care and attention of the children than with the health condition of their wives.

#### **Health services (see box 4)**

The evaluation of the care is dependent on the persistence of the symptoms; if they continue after having received medical attention, the care is considered to be bad or deficient. On the other hand, if the symptoms disappear, the care is qualified as being good.

#### **Box 4. Husbands' views**

##### **Subjectivity, Family, Gender and Health Services**

*"I hope they operate and take it out, because what else can be done? You know, one doesn't know the truth, what can I say?, what is to be done? Only the doctor knows how to take it out by operating or with medication, I guess, but I don't think so, isn't that so? Because I guess it is too late, I think...". P14: husband2.txt (148:154).*

*"Yes, I told her, let's go, what I am going to do, risk something happening to you? What I am going to do with you here, and now the children..., it's that we have a little girl and a boy too, what I am going to do with the children alone?". P14: husband2.txt (71:75).*

## **DISCUSSION AND CONCLUSIONS**

### **Subjectivity**

Identity, both masculine as well as feminine, is a socially created phenomenon, and in the process, the cultural characteristics which define men and women are established (Szasz, 1999). The way in which we feel, the relationships we establish, the emotions we express, are defined through interacting with others via an exchange of signs, symbols and meanings that make-up communication. Subjectivity emerges within these communication exchanges. The subjective is, in the end, that which we have been conforming to socially, given that the collective voice speaks through the individual. In brief, several authors (Schütz, 1972; Shotter, 1989; Ricoeur, 1990) have established a similar relationship between the subjective and the social.

The individual way in which the interviewees of the present study expressed themselves and relayed their experiences, is nothing other than the collective style that has been

constructed around an event like cancer in general, that provokes reactions like fear (which has been observed in many countries and is referred to as "cancer phobia" (Brown, 1996), impotence, denial, death, and finality. CC in particular, is closely related to sexuality and all that which it implies as well.

The lack of attention and concern that the women acknowledge in relation to their own health is not coincidental, but rather an established tradition in which mothers are the main providers of the family's health. Socially, such a role is quite demanding, leaving the woman's own health for last. If within the Mexican culture, women have always been the procurers and not the beneficiaries of health, it is easy to see how in order to confront the reality of having cancer, one would have to repeatedly overcome guilt and depression. Guilt, as a result of the lack of preventive action and early attention taken, and depression as part of the adaptation process to a condition which appears to be inevitable and irreversible.

One of the assumptions of the present study was that by having a close relationship with someone with a confirmed diagnosis, the women identified as controls would be positively influenced to take some preventive action of their own and thereby, benefit in some way. However, the study results did not confirm the previous assumption (see Figure 1). Guilt, more than familiarity with a case seems to be what promotes preventive behavior, in spite of informational campaigns. If these women, motivated by guilt, go for a Pap smear and do not learn the results, their perception of the risk associated with concrete symptoms like hemorrhaging, is responsible for their insistence that they have another Pap smear. In either case, as with the women with CC, fear figures into one's ideas about this disease, as can be observed in the map that is seen in figure 1.



Such findings should be taken into account when planning the content of health programs, since many of them are full of information that is insufficient to modify people's behavior in any significant way. Sensitization should be considered in informational campaigns, so that one better manages the information and their emotions, so as to positively impact preventive behavior.

As is seen in the experiential map created for women with CC, (see figure 2), information is basically what motivated these women to go for a Pap smear. When the women do not get the Pap results (which may happen because the results are very late or the women don't go back to pick them up), and certain worrisome symptoms keep appearing, it is probable that the woman addresses the symptoms through self-care measures, or better yet, feels that the symptoms constitute sufficient reason to go back for another Pap smear. However, when the results indicate possible cancer, the women often switch to private medical practitioners (as the majority of the women have their Pap smears taken in public institutions) or to a more specialized public institution where they will repeat the Pap smear.

In the meantime, anxiety levels rise and the women find refuge in religion. When there is a confirmed diagnosis, the most common response is denial, a stage that has been identified in studies regarding grief (Kraus and Alvarez, 1998), and in this case one could refer to an "anticipated pain", which is associated with the idea that death is inevitable. Again, the role of religion is important in this case, and within the context of socialization, provides consolation from despair. Faith can transcend even a confirmed diagnosis or medicine itself. Both science and religion represent the possibility of a cure for these women.

Studies regarding religious behavior and alternative medicine practices (Kakar, 1989; Grinberg-Zylberbaum, 1990) have highlighted the beneficial effects, including curative, that faith can have on people. It is recommended that one take into consideration such findings in order to try and identify the psycho-physiological mechanism involved in such cases, and to try and implement therapies based on similar principles.

### **Family**

Intra-familial communication is not a salient characteristic among these women, their partners nor their companions; such lack of communication can be translated into a limited number of support networks to draw upon in those situations where a positive diagnosis is either suspected and/or confirmed; poor communication within the family is accentuated even more given that the women believe that cancer is a solitary existence and the exclusive responsibility of the woman who is ill to confront the consequences. This belief may originate from the lack of familiarity with how one acquires CC; the women tend to believe that CC originates within the female body (as opposed to an external agent) and is then somehow transformed, leading to serious consequences for the women. As a result, the women tend to blame themselves for the disease. These two elements – the belief that having CC is a solitary experience and that CC is the woman's fault, create certain psychological barriers for early detection and timely treatment; therefore it is very important that both notions be modified so that the responsibility to confront this illness is shared.

Subjectivity and family behavior were identified as two aspects relevant to CC, since both reflect socio-cultural notions and can be understood in light of the theory of the social construction of identity.

## Gender

Gender is a category in which ideas regarding masculinity and femininity are constructed. Such ideas form a foundation upon which women live their lives and view themselves, they derive certain obligations and develop feelings such as guilt.

Gender not only permeates behavior, it also creates values and a double standard that is indirectly responsible for behavior. Socially, motherhood is valued and women look forward to the role. Mothers claim self-denial as part of their role. For men, however, self-denial is not a value. As a result, the women end up being the ones responsible for the family's health, including their own, while the men feel no such obligation.

In the Mexican culture, masculinity is built around ideas of toughness and aggression and is associated with one's work (Szasz, 1999). Femininity is socially defined by motherhood - as has been observed with the cessation of fertility and the process of menopause, which represents a tragic event for women who have assumed maternity to be a pillar of their identity. (Pelcastre, *et.al.*, 2001)

In the present study, such an emphasis on motherhood is what seems to justify the abandonment by the partners of the women diagnosed with cancer (see figure 3). What is noticeable, looking at the map, are the men's feelings and behavior (shown with double lines) in relation to the women with CC. The symptoms which some women present are worrisome for the men, who see surgery as the only possible way for such symptoms to disappear. In any case, support for the women is expressed by accompanying them to their medical appointments. Not all men react the same way, however. For some, the fact that the woman with CC has lost the possibility to fulfill her social role of bearing children constitutes sufficient reason to leave her. Abandonment in

this sense, confirms the solitary existence the women associate with CC. The representation of the “woman-mother” seems to be the foundation upon which the couple stays together.

Another aspect which seems to stand out in the study results is the concept of one's body - a topic relegated to the private realm, hence the discomfort one feels when exposed. The body is considered to be a private matter, yet, the women are the last ones to govern their own body. First, there is the husband who assumes the right of ownership over the woman's body. A right that has been socially legitimized, by both men and women, and which prohibits women from going to a health center to be examined. Although not mentioned as such, this is probably one of the biggest reasons why women don't go for Pap smears. The daughters tend to be the ones who advise their mothers to go for a Pap smear and represent a potential resource to include in programs designed to the promote the early detection of CC.

The same legitimized right of ownership of the woman's body justifies her submission when faced with the extramarital behavior of her husband or partner. Contradicting such behavior would signify an act of rebelliousness, a price the women are not willing to pay. The men are those who have the highest probability of infection, yet they are also the ones who are justified in their promiscuity. For women, such behavior is condemned and their sexuality is more repressed than men's, which implies an inability to recognize desire even within the context of marriage. Such a large cultural emphasis on sexuality forces the women to often times assume the responsibility for the failure of the couple.

For the women with CC to ask that their partners “tolerate” them, as they refer to it, for demanding understanding and affection, simply reaffirms this submission to men. The

women experience the mixed feelings of guilt (for thinking that they deserve more from their partner) and resignation (that what they get from their partner is the way the relationship is going to be).

It is not easy to avoid certain beliefs that negatively affect women's health, and neither is it easy to try and transform them. After all, what is needed is a common effort that involves the society as a whole, given that the social context provides "...the narratives we use to talk and think about ourselves". (Burr, 1995) Notwithstanding, it is possible to be more familiar with a health-related event such as cancer, if we know the beliefs that surround it and that justify certain behaviors, only then can we promote preventive actions more effectively.

### **Health services**

From the point of view of the users, some of the problematic aspects of public health services in Mexico are the long waiting periods and the brief consultations the patients receive; in this study we confirm this perception. Women delay consultation because the long waiting period, when they decide to visit the doctor sometimes is too late. The former has repercussions for other aspects, such as the economy of the family, since it is the common to sacrifice work time to go for a consultation. The social, psychological and economical cost for women become high, this could be the reason of low health services utilization, like Becker (1979) refers in the Health Believe Model. More specific research it is necessary in that sense.

## **COMPETING INTERESTS**

This article is a product of the Laura Leticia Tirado thesis work to receive the PhD in Biological Sciences from UAM-Xochimilco.

This project was partially financed by the CONACYT through the grant 26198-M

## **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

BEPV participated in the design and data analysis, wrote the first draft of the paper, reviewed different versions of manuscript, including final document; LLTG planned the current study and introduced the methodology, coordinated and helped to draft the manuscript; AMB participated in the sequence of study, helped to draft the manuscript; MLC participated in the sequence of study, helped to draft the manuscript.

All authors read and approved the final manuscript.

## REFERENCES

1. Becker MH: **Psychosocial aspects of health-related behavior**. In HE. Freeman, S. Levine and LG. Reeder (eds.): Handbook of medical sociology. New Jersey: Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1979.
2. Biswas L. *et al.*: **Sexual risk factors for cervical cancer among rural Indian women: a case-control study**. *Int J Epidemiol* 1997, 26(3), 491-495.
3. Bonelli L. *et al.*: **Attitude of women towards early cancer detection and estimation of the compliance to a screening program for cervix and breast cancer**. *Cancer Detect Prev* 1996, 20(4), 342-352.
4. Bosch F. *et al.*: **Human Papilloma virus and other risk factors for cervical cancer**. *Biomed Pharmacother* 1997, 51(6-7), 268-275.
5. Brooks S: **Cervical cancer screening and the older woman: obstacles and opportunities**. *Cancer Pract* 1996, 4(3):125-129.
6. Brown H: **Attitudes of the public and health professionals influencing cancer prevention and detection**. **Proceedings of the American cancer society**. *Fourth National Conference on Human Values and Cancer* 1984, New York City, March 15-17.
7. Burr V: *An Introduction to Social Constructionism*. Routledge, London 1995.
8. Chang D. *et al.*: **Prevalence of single and multiple infection with human Papilloma viruses grades of cervical neoplasia**. *J Med Microbiol* 1997, 46(1), 54-60.
9. Corral F. *et al.*: **Limited education as a risk factor in cervical cancer**. *Bull Pan Am Health Organ* 1996, 30(4), 322-329.
10. Curtin J: **Gynecologic cancer: prevention and screening strategies for the 1990s**. *Ann N Y ACAD SCI* 1994, 736, 140-146.
11. De Sanjose S. *et al.*: **Socioeconomic differences in cervical cancer. Two case-control studies in Colombia and Spain**. *Am J Public Health* 1996, 86(11), 1532-1538.
12. Dignan M. *et al.*: **Development of a cervical cancer education program for native American women in North Carolina**. *J Cancer Educ* 1995, 9(4), 235-242.



13. Faggiano F. *et al.*: **Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality.** *IARC Sci Publ* 1997, 138, 65-176.
14. Franco E: **Understanding the epidemiology of genital infection with oncogenic and nononcogenic human Papilloma viruses: A promising lead for primary prevention of cervical cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6(10), 759-761.
15. Grinberg-Zylberbaum J: *Los chamanes de México.* La voz del ver. I.N.P.E.C., México 1990.
16. Hoffmann D. *et al.*: **The changing cigarette, 1950-1995.** *J Toxicol Environ Health* 1997, 50 (4), 307-364.
17. INEGI/SSA: *Dirección general de Estadística e Informática* 1999.
18. Iñiguez L y Antaki Ch: **Análisis del Discurso.** *Anthropos* 1998, (177), 59-66.
19. Kakar S: *Chamanes, místicos y doctores. Una investigación psicológica sobre la India y sus tradiciones para curar.* Fondo de Cultura Económica, México 1989.
20. Kjaer S. *et al.*: **Determinants for genital human Papilloma virus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal pap smear: are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types?** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6(10), 799-805.
21. Kraus A y Alvarez A: *La eutanasia.* Conaculta, México 1998.
22. Larsen L. *et al.*: **Characteristics of subgroups of attenders and non-attenders in an organised screening programme for cervical cancer.** *J Med Screen* 1996, 3(3), 133-139.
23. Mackillop W. *et al.*: **Socioeconomic status and cancer survival in Ontario.** *J Clin Oncol* 1997, 15(4), 1680-1689.
24. McKenna M. *et al.*: **HIV and trends in cervical cancer death rates among young women.** *Am J Public Health* 1993, 83(12), 1792-1793.
25. Mendoza-Alcantar, Lara-Ortiz, Reynoso-Pablos, Ramírez-Gaytán: **Detección del Papilomma virus humano en ADN de tejido normal y lesiones premalignas del cérvix por hibridación molecular.** *Cancerología* 1994, 40, 8-13.
26. Pelcastre B, Garrido F y De León V: **Menopausia: representaciones sociales y prácticas.** *Sal Pub Mex* 2001, 43(5), 408-414.
27. Ricoeur P: *Oneself as Another.* The University of Chicago Press, Chicago 1990.

28. Schütz A: *La fenomenología del mundo social*. Piados, Buenos Aires 1972.
29. Shotter J: **Social accountability and the social construction of 'you'**. In *Texts of Identity*, eds. J. Shotter and K. Gergen. Sage, London 1989.
30. SSA: Dirección General de Estadística e Informática. *Mortalidad 1995*. México, D.F. 1996.
31. Strauss A and Corbin J: *Basics of Qualitative Research: Grounded Theory Procedures and Techniques*. Sage, Newbury Park 1990.
32. Szasz I: **Género y salud. Propuestas para el análisis de una relación compleja**. En *Salud, Cambio Social y Política. Perspectivas desde América Latina*, coord. M. Bronfman y R. Castro, EDAMEX, México 1999, 109-121.

## **CAPTIONS TO FIGURES**

- 1. CONTROL WOMEN DECISION PROCESS**
- 2. WOMEN WITH CERVICAL CANCER DECISION PROCESS**
- 3. PARTNERS OF WOMEN WITH CERVICAL CANCER DECISION PROCESS**

Figure 1.

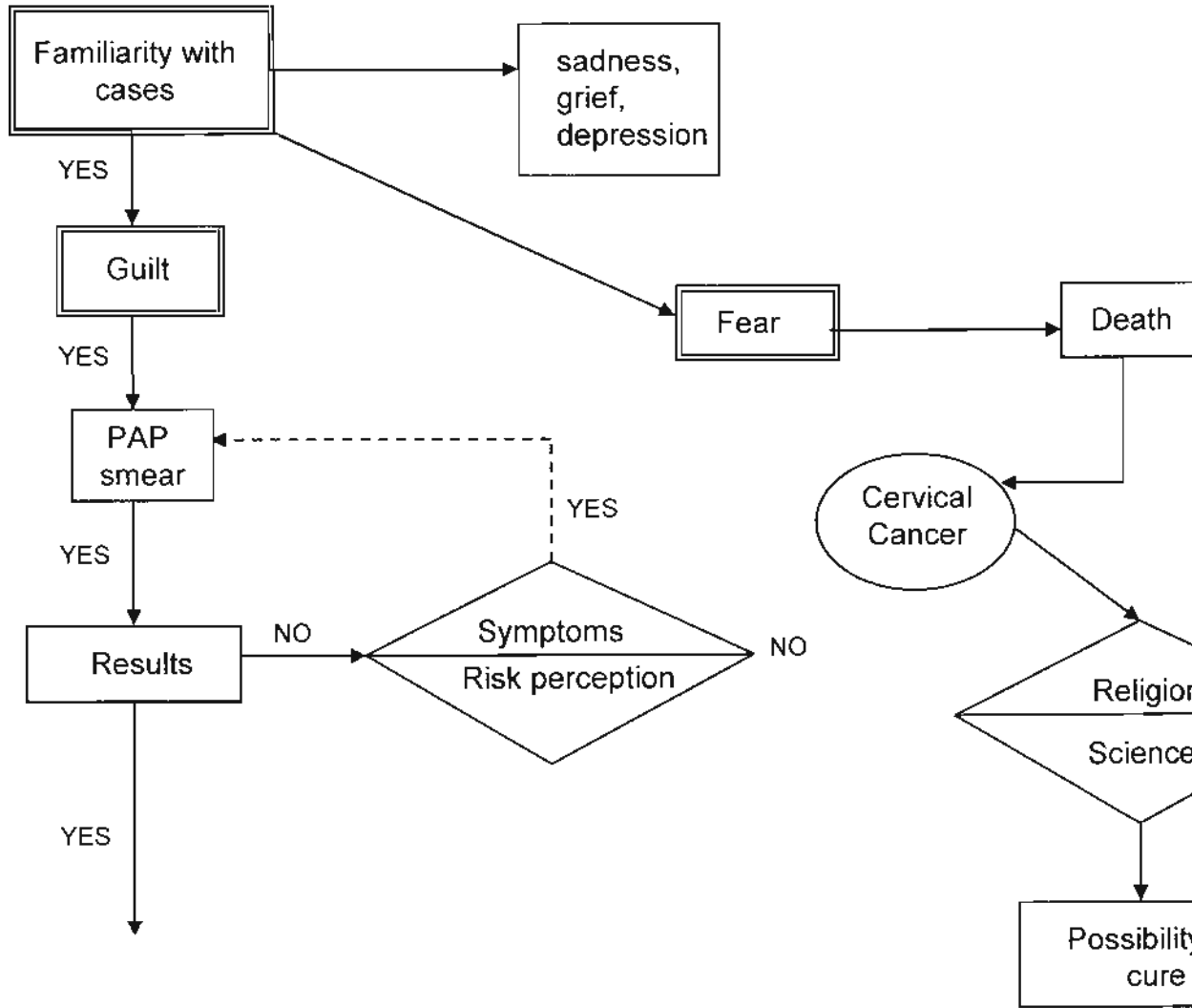


Figure 2.

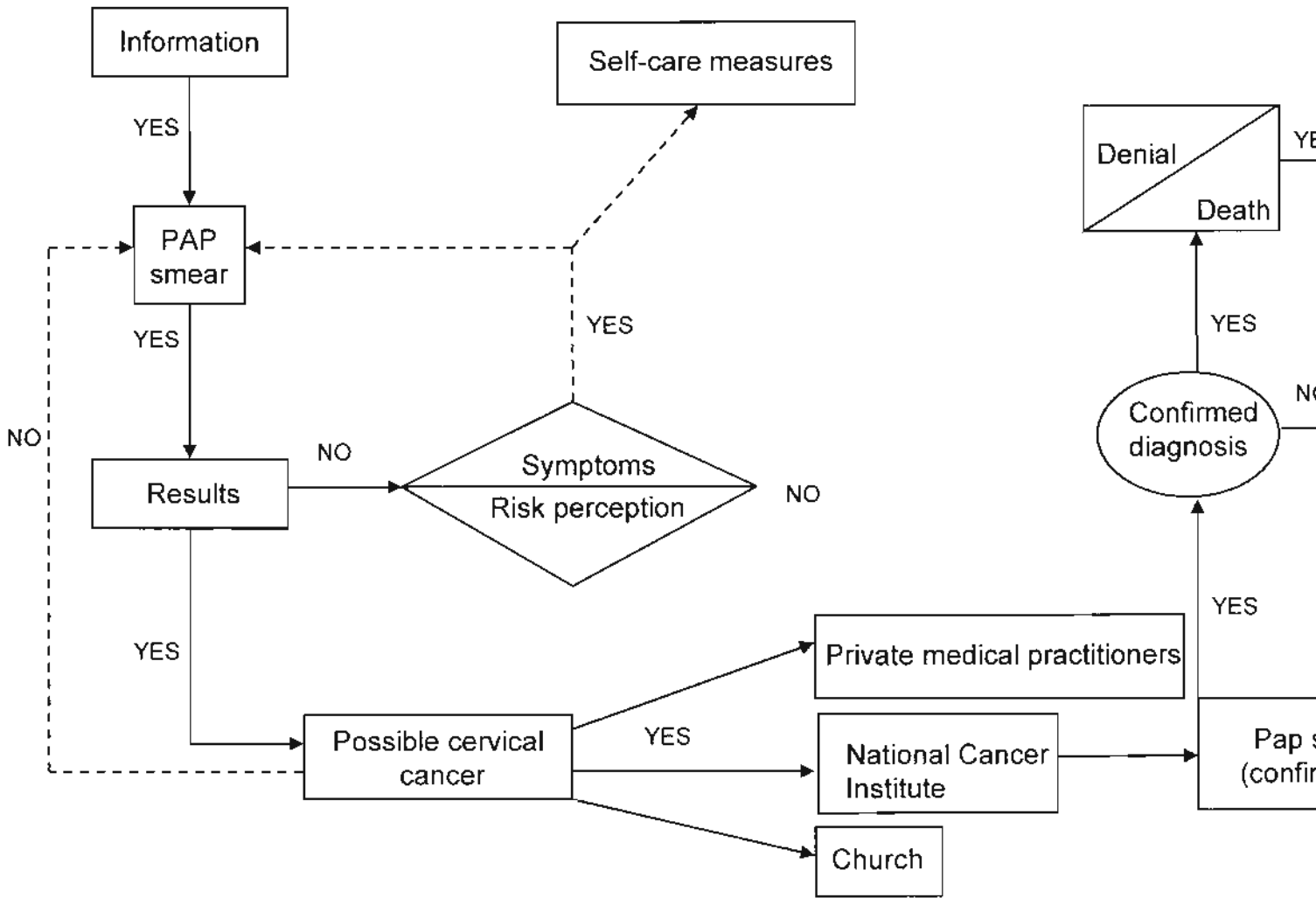


Figure 3.

