

Una nueva síntesis para el diagnóstico de cáncer cervicouterino

A new synthesis to diagnose cervical cancer

Esther Guadalupe González-Ramírez*, Luis Roberto Alarcón-Morales*, Alejandro Martínez-Martínez*

RESUMEN

El estado actual de conocimiento epidemiológico y genético del cáncer cervicouterino (CaCu), aunado al desarrollo de algoritmos probabilísticos, hace posible la aproximación de un diagnóstico holístico del CaCu; para ello es necesario considerar la interacción del genoma del hospedador, los genomas virales y los factores clínicos de riesgo. Esta revisión se divide en cuatro secciones: 1) se describen herramientas para el modelado multivariado para el cálculo probabilístico de riesgo a CaCu; 2) se aborda sobre los marcadores genéticos relacionados con la susceptibilidad del progreso de malignización de Lesiones Escamosas Intraepiteliales (LEI) del cérvix a CaCu; 3) se puntualiza al Virus del Papiloma Humano (VPH) como factor clínico indispensable para el desarrollo de CaCu; finalmente, 4) se exponen los factores de riesgo clínicos asociados al desarrollo de CaCu, tales como tabaquismo, hábitos sexuales de riesgo e infecciones de transmisión sexual y multiparidad.

ABSTRACT

The current condition of epidemiological and genetic knowledge of the cervical cancer (CC), as well as the development of probabilistic algorithms, allows the approximation of holistic diagnosis of the CC. It is necessary to consider the interactions between the genome of the host, the viral genomes and the clinical factors of epidemiological risk. This review is divided into four sections: 1) the holistic tools for multivariate model of CC are described; 2) the genetic markers associated with susceptibility to malignant progression of cervical squamous intraepithelial lesions to CC development are explored; 3) the Human Papillomavirus (HPV) as the essential element for CC development is exposed; finally, 4) the clinical factors of risk associated with CC development are considered, such as smoking, sexual habits and risky sexual behavior, sexually transmitted infections and multiparity.

INTRODUCCIÓN

El cálculo probabilístico mediante el uso de ecuaciones estructurales para eventos estocásticos, como las cadenas de Markov, otorga la posibilidad de calcular la probabilidad del siguiente evento basado en las condiciones presentes. A éstas se les utiliza en gran variedad de casos en que se otorgan pesos específicos a las distintas variables que determinan un evento probabilístico final [1]. En México, el desarrollo e implementación de algoritmos multivariados para enfermedades condicionadas por la interacción de factores genéticos y clínicos generarían un diagnóstico más robusto del médico a su paciente, al hacer posible informar la probabilidad de desarrollar una enfermedad multifactorial como es el cáncer cervicouterino (CaCu). El manejo de variables de conducta y su influencia en el cálculo probabilístico de CaCu impactan en la modificación de hábitos y, en consecuencia, en la prevención, progreso o desaparición de este cáncer.

El desarrollo de herramientas bioinformáticas adecuadas para la detección temprana del CaCu, la divulgación de las formas de prevención de la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) y el control de factores

Recibido: 9 de mayo de 2012
Aceptado: 22 de octubre de 2012

Palabras clave:

Cáncer cérvico uterino; modelo multivariado; algoritmo; marcadores genéticos; diagnóstico holístico.

Keywords:

Cervical cancer; multivariate model; algorithm; genetic markers; holistic diagnosis.

* Departamento de Ciencias Químico-Biológicas. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Anillo envoltante del Pronaf y Estocolmo s/n, C. P. 32300, Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Teléfono y Fax: (656) 6881821, ext. 1620. Correo electrónico: egorramirez@gmail.com, lalarcon@uacj.mx, alejandro.martinez@uacj.mx

clínicos de riesgo darían al país la capacidad de controlar la elevada morbilidad y mortalidad por CaCu del que se reportan alrededor de doce defunciones al día [2]. Actualmente se cuenta con métodos de prevención meramente clínicos donde son aplicadas y difundidas las premisas de educación para reducir el número de casos de CaCu establecidas por la norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994 de la Secretaría de Salud [3]; estos métodos son: la promoción del uso del condón, el impulso a las relaciones sexuales monógamas, la aplicación de las vacunas profilácticas contra los VPH asociados frecuentemente al CaCu y la realización de la prueba citológica de Papanicolaou para detectar oportunamente las Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto y Bajo Grado (LEIAG y LEIBG respectivamente) del cérvix [3].

Con el fin de lograr un diagnóstico holístico para CaCu, se propone el diseño de una ecuación estructurada que integre los factores genéticos que en investigaciones independientes se han vinculado con la susceptibilidad a desarrollar este cáncer. Un logro importante para el pronóstico del CaCu ha sido la asociación de los marcadores genéticos tipo microsatélite: D3S1260, D3S1300 y D11S528, todos vinculados a la regulación de genes involucrados en procesos de fosforilación y reparación en el ciclo celular [4]. Los microsatélites presentan degeneración de su secuencia nucleotídica, conocida como "pérdida de heterocigosidad" (*Loss of Heterozygosity*, LOH), en las células neoplásicas del cérvix. Dicha degeneración indica que las regiones microsatélite mencionadas pierden su integridad al avanzar el grado de malignidad de la lesión en las células escamosas del cérvix, provocando una regulación deficiente en la expresión de genes participantes en el ciclo celular y permitiendo que las células malignas proliferen desmesuradamente [4]. El uso de los microsatélites mencionados y su asociación al CaCu los convierte en excelentes marcadores genéticos para calcular la posibilidad de desarrollar este cáncer.

En la ecuación estructurada se considerarían, además de los polimorfismos en los microsatélites mencionados, los factores clínicos de riesgo epidemiológico como la infección por VPH, tabaquismo, múltiples parejas sexuales, inicio de vida sexual activa a temprana edad, infecciones de transmisión sexual y número de embarazos; éste sería un análisis holístico que establezca la ponderación de cada uno de los elementos de susceptibilidad para el desarrollo del CaCu [5]. El desarrollo de técnicas moleculares enriquece los programas de detección oportuna a través de herramientas que permiten añadir parámetros al diagnóstico precoz de CaCu. Ejemplo de lo anterior

sería la razón del potencial oncogénico en los VPH de "alto riesgo" (en los que se codifican variantes de los genes E6 y E7 con muy alta afinidad por los supresores tumorales del genoma humano: p53 y Rb), inactivándolos y contribuyendo a la inmortalización de las células neoplásicas de manera más eficiente con respecto a las variantes E6 y E7 de baja afinidad para p53 y Rb de los VPH de "bajo riesgo" (razón por lo que no se consideran oncogénicos) [6]. Los estudios de la biología molecular del VPH y CaCu han permitido conocer regiones del genoma humano tipo microsatélite que están relacionadas con la susceptibilidad de desarrollar CaCu. La presencia del VPH en estas regiones microsatélite afecta la regulación de expresión eficiente de proteínas supresoras de tumores, permitiendo la proliferación del virus en el hospedador [7].

Debido a la información presentada, es importante el desarrollo de herramientas pronósticas para el CaCu, ya que la incidencia de éste oscila entre el primer y el segundo lugar, y la mortalidad causada por tumores malignos relacionados con neoplasias es la primera causa de muerte -particularmente en el grupo etario de 25 a 64 años de edad [3]. La finalidad de esta revisión es puntualizar la relevancia de cada uno de los factores genéticos y clínicos de riesgo epidemiológico asociados al desarrollo del CaCu para que sean considerados de manera conjunta como participantes de éste. El diagnóstico holístico permitirá implementar un modelo estocástico en el rubro de la salud preventiva para CaCu con beneficios directos en la paciente, ya que ella observará cómo cambian numéricamente las probabilidades de desarrollo de CaCu al cambiar las variables conductuales o de riesgo asociado a ella.

MATERIALES Y MÉTODOS

Modelado multivariado para el cálculo probabilístico de riesgo a CaCu

• Estadística bayesiana

El método de análisis bayesiano con modelo semi-Markov establece una distribución de probabilidad sobre las posibles salidas de un proceso, lo que permite determinar las intensidades de transición entre variables de un modelo biológico estocástico considerando el tiempo, el estado actual y la relación entre las variables [9]. Las cadenas semi-Markov han sido utilizadas para estudios biológicos como el cáncer, el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la diabetes. Un modelo de cadenas semi-Markov que ha sido aplicado para el estudio del CaCu se basa en la historia natural de infección por VPH oncogénico que considera tres posibles estados para la correlación de variables del objeto de

estudio. Así, un sujeto sometido al modelo puede seguir los procesos que se observan en la figura 1: la relación (1-2-1) indica que el sujeto -a partir del factor 1 establecido como la condición libre de infección por VPH- es susceptible a seguir hacia el factor 2 -que representa una LEIBG y/o LEIAG por un período de tiempo- pero después se resuelve a la condición patológica concluyendo de nuevo en el factor inicial. En la relación (1-2-3), el factor 1 (no infección por VPH) conduce al factor 2 (LEIBG y/o LEIAG) y concluye en el paso 3 que presenta la patología del CaCu. Alternativamente, el sujeto podría desarrollar la patología a partir del estado libre de infección por VPH (1-3). Utilizando este sencillo modelo semi-Markov se pueden integrar más variables con el fin de conocer a detalle las rutas hacia la expresión de esta patología [1, 8].

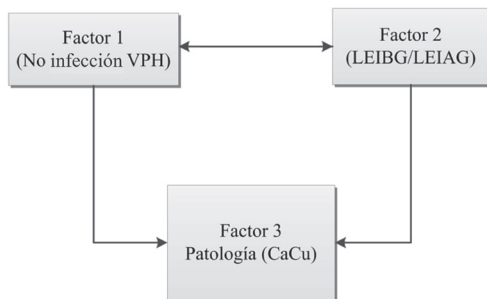


Figura 1. Proceso de 3 estados en modelo semi-Markov; imagen modificada [8].

El uso de análisis estadísticos de Markov permitió determinar en otra investigación que existe una relación entre el VPH 6 y 11 (responsables del 90 % de verrugas anogenitales) con el género, la edad y el número de parejas [1]. Actualmente existe el programa computacional SPSS® Amos™ considerado un programa estadístico muy fiable y eficaz que permite el análisis de datos conocido como “modelos de ecuaciones estructurales”, “análisis de covarianza” o “modelado causal” [9]. SPSS® Amos™ facilita la realización de modelos de ecuaciones estructurales para crear modelos con más precisión que con las técnicas de estadísticas multivariadas estándar. De igual modo, se puede especificar, estimar, evaluar y presentar un modelo en una interfaz intuitiva con el fin de mostrar relaciones hipotéticas entre variables [9]. La utilidad creciente de las ecuaciones estructurales se debe en parte al avance informático del SPSS® Amos™, con interfaces intuitivas con facilidad de uso, además que permite resolver problemas de estimación y pruebas de hipótesis de estadística no paramétrica. SPSS® Amos™ integra una interfaz gráfica en donde los diagramas que se proporcionan muestran claramente los modelos estructurales [9].

DISCUSIÓN

Factores genéticos de riesgo a cáncer cervicouterino

▫ Microsatélites relacionados con la susceptibilidad a CaCu.

Un estudio realizado en 12 microsatélites de tejido de cérvix proveniente de mujeres londinenses con LEIBG, LEIAG y CaCu asoció la LOH en las regiones D3S1260 (3p22,2), D3S1300 (3p14,2) y D11S528 (11q23,3) con la progresión a neoplasia [4]. La LOH indica que los microsatélites mencionados están asociados a la formación de tumores cervicouterinos, probablemente por estar en el *loci* de genes con funciones importantes en la regulación del ciclo celular [4].

La LOH del microsatélite D3S1260 (3p22.2) está relacionada con una regulación ineficiente, posiblemente debido a la pérdida de integridad de la región nucleotídica polimórfica con repeticiones CA y GC [10]. Ello ocasiona una expresión ineficiente del gen que codifica la proteína XLYB (nombrada así por su homología con la xilulocinasa de *H. influenzae*), localizado en 3p22,2 y encargado de regular procesos de fosforilación en la fase G1. En consecuencia, p53 y Rb pierden parcial o totalmente su acción supresora de células tumorales. Esto, aunado a la inactivación de éstas por las proteínas E6 y E7 del VPH, provoca que la célula pierda su capacidad de defensa [4, 11]. La región polimórfica del microsatélite D3S1300 (3p14,2) con repeticiones del dinucleótido CA y GC [12] se encarga de la regulación de la expresión del gen Triada de Histidina Frágil (FHIT) -localizado en 3p14,2. Al perder la integridad por LOH inducida por la interacción del VPH oncogénico en la región reguladora, el gen cuya función es la fosforilación de elementos reparadores del ciclo celular es incapaz de realizar la interrupción del ciclo en la fase G1 para la eliminación de las células malignas, desencadenando la proliferación tumoral, la falla en la fosforilación para activar a las proteínas p53 y que Rb afecte la función supresora de tumores de éstas [4, 13]. Por último, el *locus* polimórfico D11S528 (11q23,3) con repeticiones AC [14] corresponde a la región reguladora de la expresión del gen motivo tripartita 29 (TRIM29) en 11q23,3. Éste se halla compuesto por motivos de dedos de zinc y un *zipper* de leucinas encargados de localizar el daño celular e inducir la reparación, la interacción del virus en la región reguladora D11S528 provoca la LOH y la pérdida de la regulación del gen TRIM29 (con la consecuente falla de su función y la permisividad para que las células malignas continúen el ciclo celular [4, 15]).

La LOH ha sido observada frecuentemente en regiones del brazo corto del cromosoma 3, donde las mujeres presentan progresión rápida de LEIBG a la tumorigénesis cervicouterina por infección de VPH

oncogénicos. Además de la LOH, otros fenómenos participan en la evolución a la tumorigénesis: la translocación cromosómica, la mutación puntual, las amplificaciones de genes y la inestabilidad microsatelital (*Microsatellite Instability*, MI). La LOH es uno de los parámetros más evaluados en las células del tejido dañado, aunque la MI también está descrita como un evento que ocurre en microsatélites ante la presencia de subtipos de VPH oncogénicos [16]. La MI se presenta desde las primeras etapas de la tumorigénesis cervical, siendo este parámetro un indicador para evaluar la probabilidad de progresión a células pre-neoplásicas [17]. Por lo anteriormente expuesto, se puede inferir que las regiones microsatélites son parámetros genéticos que deben integrarse en los modelos de ecuaciones estructurales para el cálculo de riesgo a CaCu.

▫ Microsatélites relacionados a susceptibilidad a CaCu analizados en términos de polimorfismos en longitud.

En un estudio de mujeres residentes de Ciudad Juárez, Chihuahua (México), los microsatélites D3S1260 (3p22,2) y D3S1300 (3p14,2) fueron evaluados a nivel genómico (no en tejido neoplásico como se había trabajado en anteriores investigaciones [18]). Para determinar los polimorfismos en tamaño, se realizaron Reacciones en Cadena de Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) específicas para cada microsatélite con los cebadores y condiciones descritas en la base UniSTS. El ADN para las PCR fue extraído a partir de sangre total. Los polimorfismos en tamaño de los microsatélites fueron identificados en términos de pares de bases (pb). En la tabla 1 se muestra que las pacientes con LEI en cérvix tuvieron alelos cortos (261 pb) para el microsatélite D3S1260, con respecto a las pacientes sanas (290 pb). Para el segundo microsatélite D3S1300 fue observado el mismo fenómeno: las pacientes con LEI en cérvix presentaron tamaños cortos en su genoma sano (106 y 182 pb) como los más frecuentes, en comparación con los tamaños de los microsatélites de las pacientes sanas (261 pb) [18].

Tabla 1.

Tamaños alélicos menores, mayores y frecuentes obtenidos de una plataforma de genoma de leucocitos en sangre periférica de pacientes y controles originarias de Ciudad Juárez, Chihuahua (México). Los microsatélites D3S1260 y D3S1300 asociados susceptibilidad genética a CaCu fueron analizados [18].

Microsatélite	Población	Alelos		
		Menor tamaño (pb)	Mayor tamaño (pb)	Tamaño frecuente (pb)
D3S1260	Con LEI	247	289	261
	Sin LEI (control)	280	416	290
D3S1300	Con LEI	98	216	106 y 182
	Sin LEI (control)	256	305	261

El análisis de riesgos relativos mostró hasta cuatro veces mayor riesgo de padecer CaCu para las versiones cortas de estos microsatélites con respecto a las versiones largas. Este hallazgo es consistente con los antecedentes descritos anteriormente sobre la LOH en los microsatélites D3S1260 y D3S1300 asociados a la pérdida de la función reguladora de los genes involucrados en los mecanismos de fosforilación que regulan el ciclo celular y la permisividad de división celular ante la presencia de VPH oncogénicos [18].

VPH como factor de riesgo clínico indispensable para el desarrollo de CaCu

El VPH es el agente etiológico indispensable para desarrollar el CaCu, ocupando el tercer lugar a nivel mundial en las infecciones de transmisión sexual [19]; dicho virus forma parte de la familia Papovaviridae y es un virus de ADN de doble cadena, circular, no envuelto, con cápside icosaédrica y tiene aproximadamente 8 000 pares de bases [20]. El VPH posee afinidad por las mucosas y se clasifica según el riesgo que causa al hospedador para desarrollar cáncer; sus tipos virales 6, 11, 42, 43 y 44 están relacionados con LEI de bajo grado de progreso a cáncer por la baja afinidad de E6 y E7 a p53 y Rb -respectivamente. Por otra parte, se encuentran los tipos virales oncogénicos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 y 68 relacionados con LEI de alto grado para progresión a CaCu por la alta afinidad de E6 y E7 a p53 y Rb -respectivamente [20]. El VPH, al infectar el epitelio, se integra en el genoma de la célula hospedadora y expresa las oncoproteínas E6 y E7, conllevando a la inmortalización de las células a través de su efecto inhibitorio sobre las proteínas supresoras tumorales p53 y Rb -según el orden mencionado [20]. La proteína Rb actúa en la regulación normal del ciclo celular e inhibe la proliferación celular mediante la inhibición del factor transcripcional 2 (E2F) durante la fase G1 hasta que la célula sea capaz de entrar en división; al inhibirse por la oncoproteína E7 se desencadena el crecimiento de células malignas [21]. Ahora bien, la proteína p53 controla la proliferación celular ya que detiene el ciclo celular en respuesta al deterioro del ADN; cuando el daño es irreparable, dirige a la célula hacia la vía apoptótica [21]. La oncoproteína E6 de los VPH oncogénicos se asocia a la p53 induciendo la ubiquitinación de p53 promoviendo su degradación. A falta de p53, las células infectadas por VPH proliferan sin regulación del ciclo celular e inician su transformación a células cancerígenas [21].

▫ Historia natural de infección por VPH

La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual en la que hombres y mujeres están involu-

crados en la cadena epidemiológica o historia natural de la infección por VPH. Al presentarse la infección por VPH oncogénico, ésta puede ser una infección transitoria sin trascender a neoplasia, sin embargo, existe la posibilidad de desarrollar LEIBG y LEIAG que culminan en el desarrollo del CaCu -como se aprecia en la figura 2 [22].

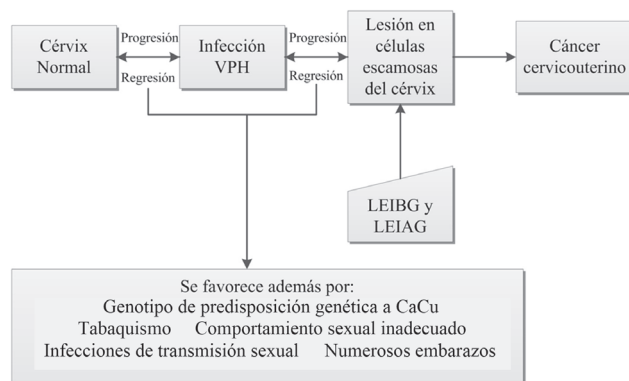


Figura 2. Historia natural de la infección por VPH y factores que influyen en el proceso de regresión o progresión a cáncer; imagen modificada [22].

▫ Factores clínicos de riesgo

Las LEI del cérvix se clasifican de acuerdo a la nomenclatura del sistema Bethesda y al grado de malignidad de las células para su progresión a CaCu. Las LEIBG incluyen los cambios celulares causados por la infección del VPH y asociados a displasia leve. LEIAG se refiere a los cambios celulares que sugieren displasia moderada, grave y el carcinoma *in situ* [23]. Los individuos infectados con VPH son capaces, al mismo momento, de ser portadores asintomáticos, transmisores y/o víctimas de la infección por el VPH. La transmisión del VPH se lleva a cabo principalmente por contacto sexual, provocando en las mujeres la transformación neoplásica de las células epiteliales del cérvix (zona de transformación) [24].

Factores clínicos de riesgo asociados al desarrollo de CaCu

▫ Tabaquismo

El tabaquismo es el segundo factor de riesgo clínico para el desarrollo de CaCu después de la infección por VPH [25]. El tabaquismo es un hábito que contribuye a aumentar la susceptibilidad de infección por VPH y desarrollo de CaCu debido a que los componentes del cigarrillo como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, la nicotina y algunos de sus potentes carcinogénicos (como las nitrosaminas y benzopirenos) tienden a destruir la mucosa que recubre al cérvix (que actúa como barrera protectora contra agentes externos). Dichos factores

conducen a que las células escamosas de esta área se vuelven susceptibles a ser infectadas por agentes como el VPH [25]. Lo más alarmante es que en fumadoras pasivas han sido encontrados residuos de estos derivados del cigarrillo. Con el fin de evitar el progreso a CaCu, este hábito debería evitarse cuando se cuente previamente con infección por VPH y factores de riesgo genético [25, 26].

▫ Hábitos sexuales de riesgo e infecciones de transmisión sexual

Los hábitos sexuales contribuyen a favorecer o disminuir la probabilidad de desarrollo de CaCu, por lo que se considera un factor de riesgo clínico. Debido a que la infección recurrente de VPH favorece el desarrollo de CaCu, en ocasiones las reinfecciones se deben a que se tiene más de una pareja sexual, o bien al contacto sexual con una persona infectada o al comportamiento del compañero sexual de la paciente. Se infiere que a mayor número de parejas sexuales mayor es el riesgo de infección [27].

Otro factor de riesgo clínico es el inicio de la vida sexual activa antes de los 18 años ya que las células del epitelio del cérvix aún no están diferenciadas en su totalidad, por lo que son células con menor capacidad de defensa ante la presencia de agentes como el VPH -con respecto a las células diferenciadas [27].

El desarrollo de CaCu es un proceso en el que en algunas ocasiones suelen presentarse, anticipadamente o en conjunto con la infección por VPH, otras infecciones de transmisión sexual de riesgo clínico que aceleran el proceso de desarrollo de CaCu (debido a que degeneran la capacidad de defensa del tejido epitelial del cérvix) [28]. Algunas de las infecciones más frecuentes son de *Chlamydia trachomatis*, de herpes virus tipo 2 y de VIH; todas ellas están asociadas con el aumento de riesgo de CaCu en comparación con las mujeres sin este tipo de infecciones de transmisión sexual.

▫ Multiparidad

Un número de embarazos elevado está asociado a la susceptibilidad a desarrollar CaCu. La incidencia de infección por VPH y CaCu se incrementa con el número de embarazos [28, 29]. Las mujeres con tres o más embarazos presentan un aumento de cuatro veces más predisposición para desarrollar carcinoma de células escamosas en comparación de mujeres nulíparas [28, 29]. La multiparidad se convierte en factor de riesgo clínico a CaCu debido a que el epitelio del cérvix pierde la capacidad de regeneración celular del sistema inmunitario innato en cada parto [30].

CONCLUSIONES

Los elementos tratados en esta revisión fueron expuestos con la finalidad de que se conozca la influencia del genoma humano en la susceptibilidad de desarrollo de CaCu. La interacción de éste con los factores clínicos de riesgo forma un grupo de elementos clave para la elaboración futura de un modelo de ecuaciones estructurales para probabilísticamente calcular el desarrollo del CaCu. Se espera que en el futuro este tipo de diagnóstico holístico forme parte del diagnóstico médico integral para mejorar la calidad de vida de las mujeres. El diseño y desarrollo de este algoritmo para CaCu beneficiará a mujeres enfermas y sanas ya que, al tomar en cuenta factores genéticos y ambientales, no es necesario tener la totalidad de los factores de riesgo clínico para el cálculo de probabilidad de riesgo a CaCu. De tal modo, este análisis podría formar parte de la salud preventiva para CaCu

AGRADECIMIENTOS

González-Ramírez, Esther G. agradece la beca del CONACYT para estudios del posgrado en la Maestría en Ciencias Genómicas (Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, UACJ). Los autores agradecen el patrocinio de la UACJ.

REFERENCIAS

- [1] Korostil, I., Peters, G., Cornebise, J. and Regan, D. (2011). *Adaptive Markov Chain Monte Carlo Forward Simulation for Statistical Analysis in Epidemic Modelling of Human Papillomavirus*. Cornell University Library 1: pp.1-38. doi: arXiv:1108.3137v1
- [2] Secretaría de Salud. Instituto de Salud del Estado de México. (2011). *Cáncer Cervicouterino*. Disponible en: <http://www.salud.edomex.gob.mx>. Consulta 19 mayo de 2011.
- [3] Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud-Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades. (2007). *Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino*. Primera sección. México. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m014ssa24.html>
- [4] Elhamidi, A., Hamoudi, R., Kocjan, G. and Ming-Qing, D. (2004). Cervical intraepithelial neoplasia: prognosis by combined LOH analysis of multiple loci. *Gynecol Oncol* 94(3): pp. 671-679.
- [5] Baseman, J. G. and Koutsky, L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Gynecol Oncol* 32: pp.16-24.
- [6] Finzer, P., Aguilar-Lemarroy, A. and Rosl, F. (2002). The role of human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 in apoptosis. *Cancer Lett* 188: pp. 15-24.
- [7] Lazo, P. (1999). The molecular genetics of cervical carcinoma. *BJC* 80(12): pp. 2008-2018.
- [8] Kang, M. and Lanakos, S. (2007). Statistical methods for panel data from a semi-Markov process, with application to HPV. *Biostatistics* 8(2): pp. 252-264.
- [9] Arbuckle, J. (2010). *IBM SPSS® Amos™ 19 User's guide*. (Patent n. 7.023.453). Amos development corporation. Crawfordville, FL.
- [10] National Center for Biotechnology Information. (1994). *H. sapiens (D3S1260)*. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/unists/>. Consulta 1 mayo de 2011.
- [11] National Center for Biotechnology Information. (2012). *XYLB xylulokinase homolog (H. influenza) (H. sapiens)*. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/unists/>. Consulta 12 septiembre de 2012.
- [12] National Center for Biotechnology Information. (1994). *H. sapiens (D3S1300)*. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/unists/>. Consulta 1 mayo de 2011.
- [13] National Center for Biotechnology Information. (2012). *FHIT fragile histidine triad (H. sapiens)*. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/unists/>. Consulta 12 septiembre de 2012.
- [14] National Center for Biotechnology Information. (1998). *H. sapiens (D11S528)*. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/unists/>. Consulta 1 mayo de 2011.
- [15] National Center for Biotechnology Information. (2012). *TRIM29 tripartite motif containing 29 (H. sapiens)*. Disponible en: <http://www.ncbi.nih.gov/unists/>. Consulta 12 septiembre de 2012.
- [16] Roa, J., Martínez, R., Montenegro, R., Roa, I., Capurro, I., Ibacache, G. and Melo, A. (2007). Microsatellite instability and human papilloma virus genotypes in preneoplastic and neoplastic uterine cervix lesions. *Rev Méd Chile* 135: pp. 37-44.
- [17] Wistuba, I., Montellano, F., Milchgrub, S., Virmani, A., Behrens, C. y cols. (1997). Deletions of Chromosome 3p Are Frequent and Early Events in the Pathogenesis of Uterine Cervical Carcinoma. *Cancer Res* 57: pp. 3154-3158.
- [18] Alarcón-Morales, L. R. (2010). *Polimorfismos en marcadores asociados a lesiones intraepiteliales del cuello uterino en la población juareense*. Tesis de maestría. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
- [19] Jveldhuijzen, N., Snijders, P., Reiss, P., Meijer, C. and Van de Wijgert, J. (2010). Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis* 10: pp. 862-874.
- [20] Barboza-Quintana, O. y Garza-Guajardo, R. (2005). Virus del papiloma humano (VPH). En Patricia Alonso-De-Ruiz, Eduardo Lazcano-Ponce y Mauricio Hernández-Ávila (Eds.). *Cáncer Cervicouterino* (pp. 57-64). Médica Panamericana. México.
- [21] Bahnassy, A., Rahman, A., Zekri, N., Saleh, M., Lotayef, M., Moneir, M. and Shawki, O. (2007). The possible role of cell cycle regulators in multistep process of HPV associated cervical carcinoma. *BMC Clinical Pathology* 7(4): pp. 1-11.
- [22] Goldie, S., Diaz, M., Constenla, D., Alvis, N., Andrus, J. and Kim, S-Y. (2008). Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 26: pp. 59-72.

- [23] Bergeron, C. (2003). The 2001 Bethesda System. *Salud pública mex* 3(45): pp. 340-344. [24] Castellsegué, X. (2008). Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 110: pp. 4-7.
- [25] Samir, R., Asplund, A., Tot, T., Pekar, G. and Hellberg, D. (2010). Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotinine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium. *Am J Obstet Gynecol* 202(6): pp. 1-7.
- [26] Tsai, H. T., Tsai, Y. M., Yang, S. F., Wu, K. Y., Chuang, H.-Y., Wu, T.-N. y cols. (2007). Lifetime cigarette smoke and second hand smoke and cervical intraepithelial neoplasm. A community based case control study. *Gynecol Oncol* 105: pp. 181-188.
- [27] Chu, T. (2008). Risk Factors and Genetic Markers of Human Papillomavirus-induced Cervical Carcinogenesis: A Focus on Chinese Populations in Southeast Asia and Southern China. *Tzu Chi Med J* 20(2): pp. 91-100.
- [28] Castellsagué, X., Bosch, F. and Muñoz, N. (2002). Environmental cofactors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 89: pp. 191-199.
- [29] Ortiz-Serrano, R., Uribe-Pérez, C., Díaz-Martínez, L. y Dangond-Romero, Y. (2004). Factores de Riesgo para Cáncer de Cuello Uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 55(2): pp. 146-160.
- [30] Simonetti, A., De-Lima-Melo, J., De-Souza, P., Brunaska, D. and De-Lima-Filho, J. (2009). Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. *Microbes Infect* 11: pp. 435-442.