

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



“Efecto edad-periodo-cohorte en la mortalidad por cancer de cuello uterino en la Republica Argentina en el periodo 1981-2010”

por

Sebastián Genero

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

*Orientador principal: Prof. Dr. Leonardo Soares Bastos
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Marília Sá Carvalho*

Rio de Janeiro, março de 2015.

Esta dissertação, intitulada

“Efecto edad-periodo-cohorte en la mortalidad por cancer de cuello uterino en la Republica Argentina en el periodo 1981-2010”

apresentada por

Sebastián Genero

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Rodrigues Pereira de Pina

Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo

Prof. Dr. Leonardo Soares Bastos — Orientador principal

AGRADECIMIENTOS

A Paula, Franca y Emilia, que son el núcleo de mi vida, por perdonar a un padre oscilante y repartido entre la ausencia y la hiperpresencia y permitirme estudiar en medio de la chocolatada y seguir dándome esas sonrisas y caricias que curan todo. No hay amor más fuerte que pudiera existir y mi infinita ignorancia se hace más profunda al no encontrar palabras para describir lo que siento por ustedes.

A mis padres Juan Carlos y Raquel, a mi hermana Luciana, a Yoli, Pablo y Juliana, a Patricia y a Carlos, por todo lo que me dieron, desde la vida, los primeros, y de ahí en más, en su momento, los demás, ayudando a construir y reconstruir en mí la, digamos, amplia extensión de mi ser y por participar en el andamiaje para que sea posible mi trabajo, estudio y resto de las obligaciones.

A mis colegas y compañeros de esta Maestría, por haber compartido un trayecto juntos y darme la oportunidad de aprender y ayudarnos mutuamente. (Cuando digo ayudarnos incluyo lo que ustedes ya saben) En particular, a Teresa, Soledad y Pía, por el alojamiento, comida, charlas, risas, lecciones de higiene y pulcritud, (yo no sabía que no se pisa la alfombra de un baño con calzado, y soy un hombre nuevo luego de eso) Gracias a Soledad por hacer de cuenta que tampoco sabía lo de la alfombra, así no me siento tan desconsoladamente solo en la aventura de civilizarme. Gracias a ustedes por las contenciones y demás yerbas. Hablando de eso, gracias a los tucumanos, justamente, por la yerba oportunamente donada (hubiera sido una tragedia si no fuera por ustedes) y por la alegría que derrochan al andar por ahí y por allá. A Helo, por sus castañas de caju, que mes a mes salían más caras (ojo que no estoy diciendo que haya inflación) y que igual las compartía. A los santafesinos, por ser los serios y responsables de la cohorte y por su capacidad de mantener la complicidad del silencio. A las marplatenses Jimena y Andrea, primer caso de siamesas separadas con éxito que terminan una maestría en Epidemiología en el Universo, por dar esos toques de color y de glamour en nuestros encuentros, las preguntas, las conversaciones y regalarme la oportunidad de practicar el guruísmo. Soy levemente consciente, como me es habitual, que me detuve en destacar, tal vez, cosas simples. Pero solemos despedirnos insensiblemente de las pequeñas cosas y no quisiera que esta despedida olvide esos pequeños detalles de la cotidianeidad que por dos o tres mil millones de años hemos compartido en este cursado (a veces tiendo a exagerar)

Al Sr taxista de la terminal de Retiro, que me robó mil pesos el día que rendimos el curso de Matemáticas, por ser tan generoso y dejarme 100 pesos para que llegue al salón, por ser tan considerado y halagarme con 2 actores de reparto en la escena del delito, (podría haberlo hecho él solo, pero convocó a más personas para repartir 300 pesos a cada uno, se nota que es equitativo), y también por no dañarme físicamente (aun me tiemblan las piernas cuando lo recuerdo). Pero lo más importante es que gracias a él

pude tener una excusa y aprovechar tal trance para adjudicarle la culpa de haber sido reprobado. Espero que haya hecho una magnífica inversión luego de aquel robo.

A Cinthya, el Turco, Marta, Bettina, y Antonieta, por haberme apoyado incondicionalmente en cada uno de los momentos de este recorrido. Son mi segunda, o capaz que tercera o, bueno, tengo varias, familia. Al igual que los residentes de Epidemiología de la Provincia del Chaco, que desde mi psicopatología habitual, me escuchan y ponen esas caras que lo dicen todo. Gracias a ustedes por recordarme que es posible cambiar (un poco) este mundo.

A Jorgelina, Marta y Jaime por el apoyo institucional y personal que me han brindado, sin ustedes, no hubiera sido posible mi presencia en esta Maestría. Gracias Marta por tus ideas y por ocuparte en pleno enero por mi trámite.

A todos los docentes del cursado, por haber demostrado su profesionalidad y carisma. En especial, a Rita, Leo y Marilia, a Rita por acompañarme en todo momento en mi estadía en Rio, por todo lo que aprendí (nunca en la vida pensé en aprender tanto R), por las caronas y molestias que tuvo que soportar, y por todos los consejos que nos dio; a Leo por tomarse el tiempo y demostrar su paciencia de santo, pero claro, es taekwondista, como yo, al explicarme el álgebra de los modelos, comenzando en cuanto es $2 \text{ más } 2$ (ahora entiendo todo, hace unos minutos me cayó la última ficha, que fue muy reveladora y espero que no sea la última); y a Marilia, por la energía atómica que expande, por el interés en el trabajo responsable y las ideas (y la idea) que aportó en este trabajo.

RESUMEN

Introducción El cáncer de cuello de útero (CCU) es el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres, y el séptimo en general, a nivel mundial. Este trabajo se realizó con el objetivo general de analizar la variación de las tasas de mortalidad por CCU en la República Argentina durante el periodo 1981-2010 según la edad, el período y la cohorte (EPC) de las fallecidas.

Materiales y métodos: se realizó un estudio ecológico, con análisis del efecto EPC en mujeres de 30 años y más, de la República Argentina, durante los años 1981-2010. Se consideraron, solamente, las muertes codificadas como de CCU. El efecto EPC se estimó utilizando la distribución de Poisson, mediante la metodología INLA. Los análisis fueron realizados con el software estadístico R versión 2.7.2

Resultados: Durante todo el período existió una variación no significativa de la tasa de mortalidad por CCU del -0,18% por año. El análisis del efecto EPC demostró una mayor contribución al efecto de la edad, seguido por el de la cohorte de nacimiento y un escaso impacto del efecto de período. El efecto de cohorte consistió en una marcada disminución del riesgo de muerte en las mujeres nacidas a partir de los finales de la década del '50 y aunque no se observaron efectos de período importantes, existió una tendencia no significativa al descenso a partir de principios de la década del 2000.

Discusión: las observaciones del efecto de la edad han sido comunicadas previamente en otros trabajos y nuestros datos son concordantes con la bibliografía. El efecto de período que se observó en este trabajo sugiere la necesidad de fortalecer las acciones de prevención y control del CCU. El efecto de cohorte, puede ser explicado por cambios sociales ocurridos luego de la década de los años '50 y por la realización diferencial de los controles según las diferentes edades de las mujeres.

Palabras clave: Neoplasias de Cuello de Útero – mortalidad; Neoplasias de Cuello de Utero – prevención & control; Efecto de Cohorte; Distribución por edad; Factores de Tiempo

RESUMO

Introdução Câncer do colo do útero (CCU) é o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres, e em sétimo lugar, em todo o mundo. Este trabalho foi realizado com o objetivo geral de analisar a variação nas taxas de mortalidade CCU na Argentina durante o período 1981-2010 por idade, período e coorte (EPC).

Materiais e Métodos: Estudo ecológico foi realizado com a análise do efeito de EPC em mulheres de 30 anos ou mais, da Argentina, durante os anos de 1981-2010. Foram considerados apenas os óbitos codificados como CCU. O efeito EPC foi estimado utilizando a distribuição de Poisson pela metodologia INLA. As análises foram realizadas com o software estatístico R versão 2.7.2

Resultados: Durante todo o período, não houve alteração significativa na taxa de mortalidade por CCU de -0,18% ao ano. A análise do efeito EPC demonstrou uma maior contribuição para o efeito de idade, seguido pelo efeito da coorte de nascimento e o efeito de período teve pouco impacto. O efeito de coorte consistiu de uma acentuada redução no risco de morte em mulheres nascidas a partir de final dos anos 50 e, embora não foram observados efeitos significativos período, houve uma tendência não significativa para diminuir a partir do início a década de 2000.

Discussão: Observações sobre o efeito da idade já foram relatados em outros estudos e os nossos dados são consistentes com a literatura. O efeito período observado neste estudo sugere a necessidade de reforçar a prevenção e controle do CCU. O efeito de coorte pode ser explicado por mudanças sociais que ocorreram após a década de 50 e o desempenho diferencial dos controles nas diferentes idades das mulheres.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero – mortalidade; Neoplasias do Colo do Útero – prevenção & controle; Efeito de Coortes; Distribuição por Idade; Fatores de Tempo

ABSTRACT

Introduction Cancer of the cervix (CCU) is the fourth most common cancer in women, and seventh overall, worldwide. This work was performed with the objective of analyzing the variation in mortality rates of CCU in Argentina during the period 1981-2010 by age, period and cohort (EPC) of the deceased.

Materials and Methods: An ecological study was performed with analysis of EPC effect in women 30 and older, of Argentina, during the years 1981-2010. We considered only the deaths coded as CCU. The EPC effect was estimated using the Poisson distribution by the INLA methodology. The analyzes were performed with the statistical software R version 2.7.2

Results: During the whole period there was no significant change in mortality rate CCU of -0.18% per year. EPC effect analysis demonstrated a greater contribution to the effect of age, followed by the birth cohort and effect period. The effect of cohort consisted of a marked reduction in the risk of death in women born from the late 50s and although no significant period effects were observed, but there was a nonsignificant trend to decrease from early the 2000s.

Discussion: Observations on the effect of age have been previously reported in other studies and our data are consistent with the literature. The period effect observed in this study suggests the need to strengthen prevention and control of CCU. The cohort effect can be explained by social changes that occurred after the decade of the 50s and the differential performance of the screening at different ages of women.

Keywords: Cervical Neoplasias – mortality; Cervical Neoplasias – prevention & control; Cohort Effect; Age Distribution; Temporal factors

ÍNDICE

RESUMEN	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
ÍNDICE	8
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	9
ABREVIATURAS	10
INTRODUCCIÓN	11
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
ETIOLOGÍA del CÁNCER de cuello de ÚTERO	15
Tendencias del Cáncer de cuello de útero	17
CCU y su RELACIÓN con las POLÍTICAS de salud y las desigualdades sociales	23
El sistema de salud de la República Argentina y el Programa Nacional de Prevención del cáncer cervicouterino (PNPCC)	26
Uso y particularidades de las estadísticas de mortalidad	28
Trabajos sobre el efecto ePC en la mortalidad por cáncer de cuello uterino	29
REVISIÓN METODOLÓGICA: EFECTO EDAD, PERÍODO Y COHORTE	34
El problema de la no identificabilidad	35
Modelos jerárquicos y modelos jerárquicos bayesianos	37
JUSTIFICACIÓN	40
OBJETIVOS	41
MÉTODOS	42
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	57
CONSIDERACIONES FINALES	65
REFERENCIAS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla N° 1 Principales resultados de trabajos que analizaron la incidencia del Cáncer de Cuello de Útero según lugar y período analizados.....	18
Tabla N° 2 Principales resultados de trabajos que analizaron la mortalidad del Cáncer de Cuello de Útero según lugar y período analizados.....	20
Tabla N° 3 Mortalidad por CCU en mujeres de 30 años o más, según año, período 1981-2010, República Argentina	48
Tabla N° 4 Resumen de parámetros del modelo INLA sobre efecto de edad, período y cohorte de mortalidad por CCU, período 1981-2010, República Argentina	52
Tabla N° 5 Indicadores seleccionados por año, situación socio demográfica, Rep. Argentina, años 1910-2010.....	56
Fig. N° 1 Tendencia de la proporción de la clasificación de muertes por cáncer de útero según localización y año, República Argentina, período 1981-2010.....	46
Fig. N° 2 Tasa de muerte por 100000 mujeres de 30 años y mas por CCU, República Argentina, período 1981-2010.....	49
Fig. N° 4 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU según edad y período, República Argentina, período 1981-2010	49
Fig. N° 5 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU según edad y cohorte de nacimiento, República Argentina, período 1981-2010.....	50
Fig. N° 6 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU, según período y edad, República Argentina, período 1981-2010	50
Fig. N° 7 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU, según cohorte y edad, República Argentina, período 1981-2010	51
Fig. N° 8 Efecto de la edad en la tasa de muerte por CCU, cada 100000 mujeres, República Argentina	513
Fig. N° 9 Efecto de la cohorte en la tasa de muerte por CCU, cada 100000 mujeres, República Argentina	53
Fig. N° 9 Efecto del periodo en la tasa de muerte por CCU, cada 100000 mujeres, República Argentina	54

ABREVIATURAS

Sigla	Significado
AC	Adenocarcinoma
C	Cohorte
CCE	Carcinoma de células escamosas
CCU	Cáncer de cuello uterino
CIE-10	Décima edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades
CIE-9	Novena edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades
EEUU	Estados Unidos
EPC	Edad, período y cohorte
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
HIV	Virus de la inmunodeficiencia Humana
INDEC	Instituto nacional de Estadísticas y Censos
NEA	Nordeste Argentino
NOA	Noroeste Argentino
OR	Odds Ratio
PAP	Papanicolaou
PCA	Porcentaje de cambio anual
PNPCC	Programa Nacional de Control del Cáncer cervicouterino
RW1	Random walk 1
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
VPH	Virus del papiloma humano

INTRODUCCIÓN

Según los datos de GLOBOCAN, el cáncer de cuello de útero (CCU), es el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres, y el séptimo en general, con un estimado de 528.000 nuevos casos en todo el mundo, en el año 2012. Alrededor del 85% de los casos mundiales se produjeron en las regiones menos desarrolladas, donde representó casi el 12% de todos los cánceres femeninos. En el mismo período, se estimó que hubo 266.000 muertes por CCU, representando el 7,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres. (1) En algunas zonas del mundo el CCU , junto al de mama, matan a más mujeres que cualquier cáncer y que incluso las enfermedades relacionadas al embarazo.(2) Como el CCU afecta relativamente a mujeres jóvenes, se ha estimado que en el año 2000 produjo en todo el mundo unos 2.7 millones de años de vida prematuramente perdidos.

Los mayores impactos del CCU se enmarcan en la pobreza, la educación, y la equidad de género – que son los tres primeros Objetivos de Desarrollo del Milenio. Muchas de las mujeres que mueren son jefas de familia y cuidadoras de hijos y ancianos.

Además del trauma emocional, las muertes por CCU tienen importantes costos económicos en el corto y largo plazo: los miembros de la familia pueden perder oportunidades de trabajo e incurrir en costos médicos abrumadores para sostener el cuidado de las mujeres con cáncer. La reducción de los ingresos familiares, como resultado de la muerte de un adulto en edad de trabajar, puede obligar a los tomadores de decisiones de la familia a dar prioridad a las necesidades inmediatas (alimentación y vivienda) por sobre la inversión en capital humano (por ejemplo, la educación). Estas decisiones debilitan la capacidad económica de las familias y más niños (especialmente niñas) podrían ser excluidos del sistema educativo. (3,4)

Un trabajo, cuyo objetivo fue estimar los costos anuales de productividad asociados a la mortalidad por cáncer de cuello uterino en los Estados Unidos para el año 2000, concluyó que 130.377 mujeres hubieran estado vivas durante el año 2000 de no haber muerto por CCU durante ese o un año anterior. Más del 75% de estas mujeres murieron antes de los 60 años, y más del 25% murieron antes de los 40 años, y teniendo en

cuenta que 37.594 (29%) de estas mujeres habrían estado laboralmente activas en el año 2000, la pérdida de la productividad total en el año 2000, debido a la mortalidad por CCU fue estimada en U\$D 1,3 mil millones que deberían sumarse a los costos directos de la atención de las pacientes ,que, se estima, en U\$D 300 - U\$D 400 millones.(5)

El CCU es una enfermedad detectable con pruebas de *screening* que han demostrado impacto en la mortalidad en países donde se establecieron programas eficaces. La detección temprana de lesiones pre cancerosas y su tratamiento, puede reducir la incidencia del CCU en un 90,0%, con un impacto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, tal reducción depende de que la cobertura de *screening* sea de al menos el 80,0% de la población objetivo (de 25 a 59 años).(6)

En los países donde la mortalidad por CCU sigue siendo alta, la mayoría de las mujeres que desarrollaron esta neoplasia no se habían realizado la prueba de Papanicolaou (PAP) o se la habían practicado con técnicas de mala calidad en la recolección y análisis del material o recibieron tratamiento inadecuado en algunos casos. (7) De esta manera, se observa que la incidencia y mortalidad habían disminuido en América del Norte durante los últimos 50 años, posiblemente debido a una mayor disponibilidad de los programas basados en la realización de PAP. En un estudio publicado en 1995 para evaluar las tendencias de mortalidad por CCU en las Américas , con base a datos de la Organización Panamericana de la Salud, se había observado que, a diferencia de Canadá y Estados Unidos, donde la mortalidad por CCU había disminuido de manera constante (y se situaba en el orden de 1.5 muertes por 100000 mujeres, a partir de 1990), en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, la tendencia no había disminuido y se había mantenido en niveles bastante constantes (en alrededor de 6 muertes por 100000 mujeres). Además, varios otros países (Chile, Costa Rica y México) habían mostrado un aumento de la mortalidad.

Esta situación se relacionó con la intensidad de la detección en los países desarrollados y su ausencia o falta de detección o programa de cribado deficientes en América Latina.(8) Existen evidencias que demuestran que las acciones de diagnóstico precoz adolecen de mala cobertura en América Latina y el Caribe, en donde se observó que la proporción de mujeres con una prueba de PAP reciente se encontraba por debajo del 55%. (9)

La situación de desigualdad respecto de la América desarrollada se mantiene en la actualidad estimándose que en Latinoamérica, para el año 2000, se produjeron unos 76000 casos de cáncer cervical y casi 30000 muertes, que representaron el 16% y el 13% de la carga mundial, respectivamente. Por lo tanto, los países latinoamericanos persisten entre los que tienen las tasas de incidencia más altas del mundo, junto con los países de África subsahariana, el sur y el sudeste de Asia. (10) Esto contrasta con observaciones que indican que la mayoría de los países de las Américas tienen la capacidad de salud pública necesaria para detectar y tratar el CCU y, por tanto, el potencial de reducir la carga que representa. (11)

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el responsable de la mayoría de los casos de CCU y, en los últimos años, se ha desarrollado y se encuentra disponible, la vacuna contra el mismo, siendo que los programas nacionales la comienzan a implementar gradualmente. Las guías americanas sobre la vacunación contra el VPH ,recomiendan la vacunación de rutina para las mujeres de entre 11 y 12 años, aunque incluso niñas más jóvenes pueden recibirla ya que ,idealmente, la vacuna debe ser administrada antes de la posible exposición al VPH genital ,a través de las relaciones sexuales, dado que el beneficio potencial es probable que disminuya a medida que aumenta número de parejas sexuales en la vida y no se recomienda para mujeres mayores de 26 años o para los hombres. (12) En Argentina , el Programa Nacional de Enfermedades Prevenibles recomienda , desde el año 2011, la vacunación contra el VPH a todas las niñas de 11 años de edad ,residentes en Argentina , nacidas a partir del año 2000, con 3 dosis (0-3-6 meses) vía intramuscular.(13)

A pesar de la existencia de herramientas para la prevención primaria y secundaria, el CCU sigue siendo un problema de salud pública y, por ello, varios estudios han evaluado la evolución de la incidencia y mortalidad por CCU alrededor del mundo. En general, existe una correlación entre la incidencia y la mortalidad en todas las regiones. Sin embargo los registros de incidencia presentan amplia variabilidad, principalmente, como consecuencia del desarrollo desigual de los servicios de vigilancia de tumores, en tanto que los datos de mortalidad están disponibles en la mayoría de los países y, aunque presentan dificultades, estas son menores que los datos de incidencia para su interpretación y comparación.

Existe por lo anterior una abundancia de trabajos de análisis de mortalidad por sobre los de incidencia del CCU. La mayoría de estos trabajos se remiten a descripción de la evolución de las tasas de mortalidad a través de periodos de tiempo o según áreas geográficas. En la evaluación de tendencias temporales deben tenerse en cuenta además de los efectos del periodo, los de la edad y de la cohorte de nacimiento (EPC), de manera de caracterizar más profundamente el fenómeno de estudio, dado la dependencia lineal de las tres dimensiones mencionadas.

Este trabajo se propone analizar la evolución de la mortalidad por CCU teniendo en cuenta los efectos de la edad de las mujeres, del periodo de ocurrencia de las muertes y la cohorte de nacimiento, y relacionar las variaciones que se encuentren, con hechos históricos y políticas de salud pública implementados, sobre la mortalidad por CCU, en la República Argentina.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La muerte por CCU se relaciona con varios factores. El primero de ellos es la incidencia del CCU, y con ello, a la exposición y prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH), que hoy, se reconoce como el agente etiológico responsable de, al menos, 95% de los casos de CCU. Entre ambos factores existe la dimensión de las prácticas sexuales, dado que, el VPH es una enfermedad de transmisión sexual. A su vez, la historia natural de la interacción del VPH con el huésped, determina que exista un periodo de latencia prolongado, entre la adquisición del virus y la aparición del CCU, lo que permite establecer acciones de detección precoz, que se encuentran disponibles, en especial, la técnica de PAP y la determinación del VPH. A su vez, si se detecta la aparición de CCU, aun es posible ofrecer tratamiento precoz, a fin de lograr, dependiendo del estadio del tumor, curación o sobrevida prolongada. Todo este panorama se encuentra mediado por determinantes de salud ,de índole social, por los cuales se observan desigualdades e inequidades , tanto en la incidencia, como en la mortalidad del CCU , que a su vez se asocian a comportamientos diferenciales y ,fundamentalmente, al acceso adecuado al diagnostico y tratamiento precoz , de las pacientes a las instituciones de salud. En este apartado se realizará una revisión de los aspectos que se han mencionado, a fin de ofrecer una visión general del problema de la muerte por CCU.

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Las primeras observaciones que plantearon que el CCU podría estar relacionado a la esfera sexual , tenían en cuenta que se presentaba ,con magnitud mayor, en mujeres casadas que solteras y con incidencia extremadamente rara en monjas o vírgenes, mayor incidencia en las poblaciones urbanas, en las clases sociales más bajas, en los países en desarrollo, en las mujeres negras, en las que tuvieron relaciones sexuales tempranas, en fumadoras y en mujeres promiscuas.(14)

Como en todo órgano, en el cuello del útero, se pueden desarrollar varios tipos de neoplasias. El carcinoma de células escamosas (epidermoide) y el adenocarcinoma representan, aproximadamente, el 90 y 10% de los cánceres de cuello uterino,

respectivamente. Los carcinomas adenoescamosos y los carcinomas de células pequeñas son relativamente poco frecuentes. También se notificaron sarcomas primarios de cuello uterino y linfomas malignos de cuello uterino, primario y secundario. (15)

En la década del '80 comenzaron los trabajos que determinaron, con el tiempo, la relación causal del VPH con el CCU. Recientemente se ha publicado una revisión, en relación a la participación del VPH como agente necesario para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Los resultados indican que el Odds Ratio (OR) para el cáncer de cuello uterino es del rango de 50 a 100 veces para el VPH determinado por técnicas moleculares. El OR para asociaciones específicas (como el VPH-16 y carcinoma de células escamosas y el VPH-18 y adenocarcinomas de cuello uterino) se presenta en un rango entre 100 y 900. (16)

En un estudio de cohorte realizado en Sao Pablo, Brasil, se observó que la incidencia de lesiones cervicales en las mujeres que eran VPH negativas fue de 0,73 por 1000 mujeres - meses, en tanto que la incidencia entre las mujeres con resultados positivos para VPH-16 o VPH-18 fue 8,68 por 1000, es decir 12 veces mayor riesgo. Por lo anterior, es posible aceptar que, las infecciones por VPH, preceden a las lesiones pre cancerosas de cuello uterino y al cáncer de cuello uterino, por un número considerable de años, y, la sitúan en el ámbito de una enfermedad de transmisión sexual. (16)

Además del VPH, existen otros factores que han demostrado asociación, independientemente del contacto con el virus como el tabaquismo. Se ha sugerido dos importantes hipótesis para posibles mecanismos biológicos que podrían estar relacionados con el tabaquismo y cáncer de cuello uterino: uno sería el efecto cancerígeno de las sustancias contenidas en los cigarrillos y que se excretan en el moco cervical, y el otro serían los posibles efectos inmunosupresores. A pesar de que, como el tabaquismo está asociado con el comportamiento sexual, resultaba difícil determinar si se trataba de una asociación es spuria, dada la imposibilidad de manera efectiva, de eliminar el posible efecto de la confusión entre el tabaquismo y el comportamiento sexual.(17) la relación entre el tabaquismo y el CCU ha sido recientemente confirmada.(18)

El uso de anticonceptivos también fue asociado en forma independiente al desarrollo de CCU. El mecanismo sugerido por el cual los anticonceptivos se asociarían al CCU, sería el efecto de la progesterona, que podría suprimir el proceso de maduración normal del epitelio cervical, y con ello, aumentar la susceptibilidad a los agentes de transmisión sexual. Otros factores, especialmente la dieta, la educación, la higiene y las infecciones genitales no específicas, han sido menos estudiados que los mencionados previamente.

(14)

TENDENCIAS DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Como se mencionó previamente, la adquisición del VPH da paso a los nuevos casos de CCU. La incidencia de cáncer de cuello uterino presenta variaciones en el mundo según se consideren países con o sin programas de cribado correctamente implementados. Pareciera que la tendencia según las cohortes de nacidas luego de los años 1940-1950 tiende al aumento y se estabiliza o disminuye en países con planes implementados en los cuales se observa claros efectos de período. Sin embargo, la estimación de la incidencia del CCU presenta como dificultades la relativa escasez de registros de casos nuevos del evento, la disparidad de sus coberturas, la continuidad de la información a través del tiempo, el uso de diferentes métodos para el ajuste de tasas y la evaluación de tendencias con diferentes aproximaciones. Todos los anteriores son factores importantes a tener en cuenta al momento de establecer comparaciones entre unidades geográficas.

Se observan cambios diferentes según las áreas geográficas que se analicen, en Europa existe, en general, un descenso de las tasas de incidencia de CCU, en especial del carcinoma escamoso, en tanto que en algunos países se ha notificado un aumento en el último período de análisis disponible del Adenocarcinoma, especialmente en mujeres jóvenes. (19–24) En Asia, se documentaron descensos en la incidencia de CCU en Hong Kong(25), China (26) y Singapur. En Estados Unidos (27) y Canadá (28), en estudios que analizaron las tendencias de la incidencia por CCU en periodos similares, se encontró , que , mientras en EEUU la incidencia del carcinoma escamoso estaba descendiendo en todas las edades, excepto en las mujeres jóvenes ,(que se encontró al aumento), en Canadá existió un descenso en todas las edades. En ambos países se describió un aumento del adenocarcinoma.

Tabla N° 1 Principales resultados de trabajos que analizaron la incidencia del Cáncer de Cuello de Útero según lugar y período analizados

Referencia	Lugar	Período analizado	Principales resultados
(19)	Girona, España	1990-2004	↑ Hasta el año 2000 y ↓ posterior.
(20)	Polonia	2000-2010	↓ del 5,7%
(21)	Islandia	1964-2002	↓ CCE y ↑ AC
(22)	Finlandia	1963-1995	↑ de 60% en menores de 55 años de edad
(23)	Suiza	1974-1991	↑ en menores de 55 años a partir de 1989
(24)	Suecia	1958-1980	↓ del 40%
(29)	Estonia y Finlandia	1968-1987	↓ en ambos países desde la década de los '60 y ↔ en Estonia desde los '80
(25)	Hong Kong	1997 y 2006	↓ del 4% por año
(26)	China		↓ en mujeres mayores de 60 años y ↑ en menores de 40 años
(27)	EEUU	1976 - 2005	↓ CCE en todas las edades
(28)	Canadá	1970-2007	↔ 15 a 19 años, ↓ en mujeres de 20 a 29 en CCE y ↑ en 25 a 29 del AC

Notas: I = Incidencia; ↑=aumento; ↓= descenso; ↔ = estabilidad; IP y C= Incidencia de período y cohorte; EPC= Edad, período y cohorte CCE=Carcinoma de células escamosas; AC= Adenocarcinoma;

La situación es bien diferente en Latinoamérica, en donde, según datos del año 2000, la incidencia de CCU variaba entre las tasas más altas en Haití (87 por 100000), Bolivia (55 por 100000), Perú (48 por 100000) y Nicaragua (47 por 100000), a más bajas en

Argentina (23 por 100000) y Uruguay (19 por 100000) (30). Además, debe considerarse, que existen pocos registros de cáncer en Latinoamérica, y que, cuando estos existen, pueden presentar problemas en relación a la calidad de los datos. De todas formas, existen evidencias de desigualdades, como lo demostró un estudio que analizó datos de 14 registros de cáncer, que habían cumplido con criterios de calidad preestablecidos, y determinó que existe una variación importante en las tasas de incidencia, con tasas de incidencia ajustadas a la edad entre 14,6 (en Villa Clara, Cuba) a 44,0 (en Trujillo, Perú) por 100000 mujeres por año. (31) En un informe del año 2008

de la Argentina, se observó que el CCU fue el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres, con una incidencia estimada de 23,3 casos por 100000 mujeres. (32)

Al igual de lo que ocurre con la incidencia, existen diferencias en las tasas de mortalidad que se observan entre países y al interior de cada país. Los factores más relacionados a la supervivencia serían: las proporciones de las pacientes con diagnóstico de cáncer avanzado frente a las que tienen enfermedad en estadio temprano, la distribución por edad de la cohorte de pacientes y el acceso a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

Estos 3 factores, en particular el primero y el tercero, se correlacionan fuertemente con el nivel socioeconómico. En este contexto, las pacientes con menores medios económicos tendrían diagnóstico más tardío, que podría conducir a una enfermedad más avanzada en el momento del tratamiento y en consecuencia, a una peor supervivencia.(17)

A continuación se presenta el panorama general de las tendencias de mortalidad por CCU y, en la Tabla N°2, se exponen la síntesis de los trabajos originales que han abordado esta temática.

En la Unión Europea, en un trabajo realizado para analizar las tendencias de mortalidad por CCU, en los 27 Estados miembros, a partir de 1970, los resultados indicaron que las tasas de mortalidad por CCU se habían reducido significativamente en las últimas décadas en los antiguos Estados miembros. (33)

En general, en todos los países de Europa Occidental, con excepción de Irlanda, se observaron disminuciones sustanciales en la mortalidad por cáncer de cuello uterino en las mujeres más jóvenes (menores de 40 años). Los descensos fueron más importantes y más tempranos ocurrieron en los países nórdicos.

Una evaluación de las tendencias temporales de la mortalidad por CCU en Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia desde la década de 1950 demostró tasas de mortalidad que se redujeron entre 1965 y 1982. En Islandia, donde el programa en todo el país cubría un rango de edad objetivo más amplio, la caída de la mortalidad fue

mayor (80%). Finlandia y Suecia tenían también programas a nivel nacional y la mortalidad se redujo en un 50% y 34%, respectivamente.

En Dinamarca, donde el 40% de la población estaba cubierta por programas organizados, la mortalidad global se redujo en un 25%, pero en Noruega, con sólo el 5% de la población cubierta por el cribado organizado, la mortalidad se redujo en sólo el 10% (34)

Tabla N° 2 Principales resultados de trabajos que analizaron la mortalidad del Cáncer de Cuello de Útero según lugar y período analizados

Referencia	Lugar	Período analizado	Indicador analizado	Principales resultados
(21)	Islandia	1955-1989	P	↓ hasta 1964 y ↓ a partir de 1970
(35)	Noruega	1936-1985	PyC	↓ desde 1960 y ↓↓ desde 1975 y ↑ en las cohortes más jóvenes
(36)	Austria	1966- 1982	P	↓ del 33%
	Bélgica			
(37)	España	1975-2004	P	↓ con diferencias importantes entre unidades geográficas (rango de 4,8 a 2,6 de PCA
(38)	Grecia	1980-1995	PyE	↓ en mayores de 50 años y ↔ en las más jóvenes.
(39)	España	1965-1995	PyC	↓ en mujeres que nacieron antes de 1939 a 1948 y ↑ en las nacidas después
(40)	Europa del Este		P	↓ República Checa y Polonia, ↔ Estonia y Eslovaquia y ↑ Bulgaria, Letonia, Lituania, Rumania
(25)	Hong Kong	1997-2006	P	↓6% anual
(41) (42)	Shangon, China	1970-1990	P	↓174% pero menor en las rurales
(43)(26)	China	1989-2008	P	↑8,1% anual a partir de 1999
(44)	China	1970-1992	PyC	↓ en 1970-1992 y en las cohortes de 1892-1927, ↔ en las cohortes de nacimiento posteriores a 1952
(45)	Corea	1993-2002	Py E	↓4,05%, por año, pero con ↑ del 3% anual en las mayores de 70 años
(46)	Sudáfrica	1940-1990	PyE	↓ en blancas luego de 1960 y en negras luego de 1970
(47)	Brasil	1981-2006	P	↓ en general pero en algunas regiones ↑
(48)	Brasil	1980-2009	P	↔ con diferencias entre las regiones
(49)	Rio Grande Do Sul, Brasil	1978-1998	P	0,17 % de cambio anual
(50)	Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil	1980-2006	P	↓
(51)	Minas Gerais, Brasil	1980-2005	P	↓ 1,93% anual
(52)	Sao Pablo, Brasil	1980-1990	P	↔
(53)	Chile	1990 - 2009	P	↓ 4% por año.
(54)	México	2008	P	↓ 38%
(55)	México	1991-2005	P	↓ Entre 1991 y 1995; ↑ 4,9% entre 1996 y 2000, ↓ desde 2001 hasta 2005
(28)	Canadá	1970-2007	P	↓ de muerte por CCE y ↑ AC

Notas: P= Mortalidad de periodo, MPyC=Mortalidad de periodo y cohorte, PCA=porcentaje de cambio anual,

En un estudio ,que comparó la mortalidad entre el Reino Unido e Irlanda, se observó que las tasas de mortalidad por CCU (ajustadas a la edad a la población mundial 2000), se presentaron en un espectro que variaba de 1.6 (Inglaterra y Gales) a 3.9 (Irlanda) por 100000 mujeres. La tendencia fue hacia el descenso durante, al menos, los últimos 30 años y fue del orden del 36% y la tasa de disminución se había acelerado, presumiblemente, por reorganización de los servicios de detección a finales de 1980. En tanto que , en Irlanda del Norte, la disminución se había dado a un ritmo menor, y sin cambios significativos, en el mismo período y ,en la República de Irlanda, que, a diferencia del Reino Unido, no tenía cribado poblacional integral, se había incrementado en un promedio de 1,5% , por año , desde 1978.(56, 57) Al año 2000, los países que presentaban peores indicadores, en relación a la muerte por CCU, eran los estados de Europa del Este y también los países bálticos. (40) En todos estos países, las tasas absolutas siguieron siendo más altas que en la mayor parte de Europa Occidental, y a finales de 1990 había más de una variación de 10 veces entre las tasas más altas de Rumania y las más bajas en Finlandia o Suecia. Dentro de la Unión Europea, la variación fue más de 6 veces, las tasas más altas se registraron en Irlanda y Portugal.(58)

En Hong Kong , China, y Corea se observaron descensos en la mortalidad por CCU, aunque, en China la intensidad del descenso fue mayor en las mujeres urbanas que en las rurales.(27, 41, 42, 44, 45, 60)

En América Latina se observa, en general, una tendencia al descenso, aunque la magnitud de las tasas es mayor que en algunas partes del mundo, presentándose una importante desigualdad entre países y al interior de cada país. En Brasil, varios estudios describieron una situación decremental, aunque con diferencias de tendencias según estados(47–52). En Chile, un estudio realizado para identificar y modelizar los cambios en la tendencia de las tasas de mortalidad por CCU entre 1990 y 2009, observó que existió una disminución de –4% por año. Las mujeres con mayor disminución de la mortalidad fueron las de 40 a 49 años y las con menor reducción de la mortalidad correspondió a las mayores de 80 años (53)

En México, se observó una disminución de las tasas ajustadas por edad con un rango de 16,17 a 9,88 por 100000 mujeres.(54) Por otra parte, en la población asegurada por el

Instituto Mexicano del Seguro Social , entre 1991 y 2005, la tasa de mortalidad por CCU por 100000 mujeres mayores de 24 años, presentó una disminución de 16,2 a 8,9 (45,1%). Entre 1991 y 1995, la tasa de mortalidad aumentó un 4,9%; entre 1996 y 2000, disminuyó un 27% y en el último período, desde 2001 hasta 2005, disminuyó 29,4% (55)

En Argentina, durante el período 1980-2006, la tendencia de muerte por todos los tipos de tumores presentó un descenso en ambos sexos, con un porcentaje de cambio anual de -0.40 (IC 95% -0.49; -0.31) (60)

En un análisis de tendencias de mortalidad por sitio tumoral , se observaron tendencias estables de mortalidad por CCU en todo el país durante el período 1980-2001, con excepción de la región patagónica, que había mostrado un descenso estadísticamente significativo del 0,85% anual (61)

En otro análisis, (11) realizado para el periodo 2000-2009, se observó que en Argentina la tasa de mortalidad por CCU presentó un porcentaje de cambio anual de -0.99 (IC 95% -1.48 ; -0.49) (62)(63)(64)(63) este último análisis implicó un estancamiento en el descenso de la tasa de mortalidad, aunque se debería considerar que se trata de un período de tiempo menor.

En otro estudio realizado para el período 2007-2011, se observaron 287841 muertes por cáncer en el país, de las cuales el 47% correspondió a mujeres. La tasa de mortalidad por tumores ajustada por edad, del período, de las mujeres fue de 88 por 100000. Del total de muertes por tumores en esta población se observaron 4912 muertes por CCU por lo que representó una tasa de 4,2 por 100000 mujeres.

Se observaron diferencias regionales: en la región del NEA la tasa de mortalidad por cáncer de cérvix fue de 10 por 100000 mujeres, mientras que el riesgo de morir por este tumor fue de aproximadamente 4 por 100000 mujeres en el país y en las regiones Centro y Cuyo; y de 6 por 100000 mujeres en la Patagonia y la región NOA.(63)

CCU Y SU RELACIÓN CON LAS POLÍTICAS DE SALUD Y LAS DESIGUALDADES SOCIALES

Los determinantes sociales de la salud, se refieren al contexto en que las personas desarrollan su vida y que son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, lo cual, a su vez, depende de las políticas adoptadas.(64) Existen varios autores que han abordado del problema de la determinación de la salud en la población, entre los que se encuentra a Julio Frenk, para el que los determinantes de la salud pueden ser clasificados en un nivel “Sistémico” que incluye las características de la población, el genoma, el medio ambiente y la organización social; un nivel “Socio estructural” donde se reconocen la magnitud de la riqueza de un país, su estratificación social, así como la redistribución de la riqueza: un nivel Institucional/Hogar donde se encuentran las condiciones de vida, estilos de vida , condiciones de trabajo y el sistema de salud, y finalmente, el nivel individual donde se expresan los eventos de salud.(65)

Todos los hechos o circunstancias que afecten estos determinantes, podrían producir cambios en la historia social de los eventos de salud. Uno de estos determinantes, situado en la dimensión Sistémica, lo constituye todo lo referido a las políticas públicas. Al concepto de políticas públicas le pertenecen varias interpretaciones. Un concepto general sería entenderlo como el proceso por el cual un gobierno o autoridad política identifica un problema. Implementa acciones para resolverlo y luego evalúa los resultados de esas acciones. Englobado en este concepto general, se identifican políticas sectoriales, como por ejemplo la política sanitaria. Finalmente, estos conceptos se relacionan al tradicional de política entendida como lucha por el poder.(66)

Al CCU se le ha llamado " un estudio de caso en la equidad en salud ", porque la mayoría (85 %) de estas muertes ocurren en el mundo en desarrollo.(3) En América Latina y el Caribe, un estudio concluyó que la alta mortalidad en menores de cinco años, el bajo gasto total en salud per-cápita y la baja proporción de población con acceso a saneamiento básico, fueron los mejores predictores de mortalidad por CCU ($R^2=0,77$). En los países ($n=10$) con estimaciones de prevalencia de VPH disponibles, estos indicadores socioeconómicos y la prevalencia de VPH de alto riesgo, explicaron el 98% de la variabilidad de CCU en esta región.(67)

Estudios realizados en otros países han demostrado consistentemente la asociación entre diversos indicadores de pobreza y la mayor muerte por CCU (45,68-74) o de diagnóstico tardío y menores tasas de supervivencia, incluso después de controlar por el estadio tumoral. (75) Se estimó, además, que un 74% de las muertes por CCU se podrían haber evitado, si se hubieran eliminado las desigualdades socioeconómicas(75,76)

Sin embargo, las diferencias en las tasas de mortalidad según indicadores socioeconómicos pueden ser reducidas, como lo demuestra un estudio realizado en Canadá, que evaluó las tasas de mortalidad según factores socioeconómicos del periodo 1971-1996 y cuyos resultados indicaron que la tasa de mortalidad estandarizada por edad por CCU por 100000 mujeres, se había reducido de 5.0 a 1.9 y la razón de tasas intercuartil, según ingresos, disminuyó de 2,7 a 1,7 por 100000 mujeres.(77)

Además de las diferencias relacionadas a los indicadores socioeconómicos, también se observan asociaciones con la raza o etnia. Por ejemplo, en Estados Unidos un estudio que comparó la mortalidad por CCU de las mujeres indoamericanas y nativas de Alaska con la mortalidad nacional, concluyó que las tasas de muerte por CCU de estas mujeres fueron cinco veces mayores a la media nacional, durante 1989 a 1993 (78) y en otro estudio similar, para el periodo 1990-2009, se evidenció que la mortalidad por CCU se había reducido tanto en nativas como en blancas, pero la mortalidad seguía siendo mayor entre las nativas. (77,78) La raza negra también presentó mayor riesgo de muerte (77,78) y se demostró que, aunque se pertenezca a una clase social baja, las mujeres de raza negra siguen teniendo mayor mortalidad en cada estrato según indicadores de pobreza(79) u otros factores de confusión como factores demográficos, estadio FIGO, otras características del tumor o el tratamiento recibido. (80) También se detectó un riesgo diferencial entre mujeres hispanas (81,82) y en mujeres nacidas en el extranjero (83).

En Sudáfrica, el análisis del periodo 1940-1990, concluyó que las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para las blancas disminuyeron después de mediados de 1960, pero no para las mujeres no blancas, sobre todo antes de la década de 1970. (46)

Sin embargo, en otros lugares , como Australia, un estudio realizado para evaluar si las tasas de CCU en las migrantes en el estado de Nueva Gales del Sur mostraron un patrón similar de cambio al de las nacidas en Australia, después de 1991, (año de implementación de un programa poblacional) analizando las tasas del periodo 1973-2008, no detectó desigualdades en la mortalidad por CCU. Se observó un aceleramiento en la caída de la incidencia y mortalidad por CCU tanto en las mujeres migrantes como en las nacidas en Nueva Gales del Sur (84) .

Además del nivel socioeconómico y la raza o etnia, el lugar de vida, urbano o rural, también se relaciona con una mayor mortalidad, como lo demuestran algunos estudios entre los cuales destaca uno que evaluó la mortalidad por CCU del periodo 1969-2007 en EEUU, y que, concluyó que las mujeres en las áreas no metropolitanas tuvieron una mortalidad significativamente mayor de cáncer cervical que las de las áreas metropolitanas, así como que las mujeres blancas y negras en las áreas no metropolitanas mantuvieron significativamente más altas tasas de mortalidad por CCU. Observaciones similares, que demuestran mayor mortalidad en mujeres de regiones rurales en comparación con las de residencia urbana, fueron halladas en México (85,86)

Existen estudios en la Argentina que manifiestan las relaciones entre la mortalidad por CCU y las desigualdades sociales, Martínez y Guevel, en un estudio ecológico realizado según sectores electorales de la ciudad de Buenos Aires con las muertes por CCU del periodo 1999-2003, observaron que el riesgo de morir por esta causa aumentó a medida que empeoraron las condiciones socioeconómicas de la ciudad.(87) Sin embargo, no hay trabajos que, considerando la determinación de la salud en su sentido más amplio, hayan relacionado algunos hechos de la historia Argentina con cambios en las políticas públicas generales y/o hechos seleccionados.

EL SISTEMA DE SALUD DE LA REPÚBLICA ARGENTINA Y EL PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO (PNPCC)

El sistema de salud de la República Argentina, se compone de tres subsistemas: el público, el privado y el de las obras sociales. Esta coexistencia implica una fragmentación y diferencias en relación a los beneficiarios, los servicios que son prestados y la forma de financiamiento por las cuales estos sistemas se sostienen.

El sector público corresponde al nivel provincial y nacional, y la red de hospitales y centros de salud, cuya atención, es gratuita y que, para el año 2008, se estimaba en casi 15 millones de beneficiarios. El del seguro social está representado por trabajadores con salario y cuya cobertura se extiende a su familia, existiendo, además el Programa de Asistencia Médica Integral destinado a los jubilados del ámbito nacional. El privado, es el sector con menos beneficiarios y está representado por profesionales que ejercen sus prácticas a particulares a personas con capacidad de pago directo o por intermedio del sistema de obras sociales. El sector privado incluye a los profesionales que prestan servicios independientes a pacientes particulares asociados.

Existe en la Argentina el Programa Médico Obligatorio, que representa el conjunto de prestaciones mínimas que los establecimientos de salud, tanto de la seguridad social, como del sector privado, deben ofrecer obligatoriamente a sus usuarios, que cubre al 95% de los motivos de consulta de la población.

El Programa Nacional (denominado Subprograma de Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino) fue establecido en el año 1998 dependiendo del Programa Nacional de Control de Cáncer. Desde sus inicios el método de tamizaje fue la citología exfoliativa, comenzando a los 35 años y hasta los 64 años con un intervalo de tamizaje cada 3 años luego de los 2 primeros anuales negativos y satisfactorios. Desde septiembre de 2009, el PNPCC integra el Plan para la Reducción de la Mortalidad Materno Infantil, de la Mujer y Adolescentes y a partir del año 2011, se contempla la prevención primaria a través de la vacuna contra el VPH. Durante el año 2014 se comenzó a implementar el test de detección de VPH el cual, paulatinamente, estará disponible en todo el país, en

los próximos años. El test de VPH es una tecnología de biología molecular que detecta la presencia de ADN de 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68) en las células del cuello del útero. Su efectividad para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero ha sido comprobada científicamente, al igual que su sensibilidad de alrededor del 90%, superior a la del PAP. El test se ofrece a mujeres de 30 años y más. (88,89)

En el sistema de salud público, la cobertura es universal y gratuita e incluye la vacunación a partir del año 2011 con la vacuna para el VPH a las niñas de 11 años, los servicios de tamizaje y tratamiento de las lesiones pre cancerosas y cancerosas, en el subsistema de la seguridad social, el programa médico obligatorio obliga a las obras sociales a cubrir la realización de un PAP a mujeres de 25 años a 70, que hayan iniciado actividad sexual, cada tres años en caso de que sean negativos. (13,89,90)

En tanto el programa nacional presenta un perfil normativo, las actividades específicas son llevadas a cabo por los sistemas de salud provinciales, que son autónomos y pueden o no seguir la guía del PNPPC, a través de programas provinciales, los cuales presentan un desigual desarrollo en el territorio nacional. El sistema de información de cada programa provincial le es particular y en general es escaso su desarrollo.

En un análisis de situación, realizado en el año 2008, doce provincias disponían de un sistema de información a nivel central, sin embargo, no en todos estos casos el registro era sistemático, y muchas veces no incluían a todos los laboratorios del sistema público. Por otro lado, los datos que resultan de algunos de dichos sistemas no son enteramente confiables, ya que no hay control de calidad del proceso de generación de datos, y se había observado que esos sistemas evaluados no estaban preparados para la producción sistemática de información y en ningún caso contaban con datos relativos al seguimiento y tratamiento de las lesiones pre cancerosas. (32) A pesar de que esta situación fue observada hace 6 años, es posible que no haya mejorado sustancialmente al momento de escribir este trabajo.

USO Y PARTICULARIDADES DE LAS ESTADÍSTICAS DE MORTALIDAD

Las estadísticas de mortalidad se han utilizado con frecuencia en los estudios epidemiológicos, porque constituyen un importante instrumento para el análisis de patrones de evolución enfermedades en diferentes poblaciones, ya que no se encuentran disponibles comúnmente los datos de incidencia.

Sin embargo, deben considerarse la calidad de los indicadores utilizados, en especial la confiabilidad y validez. Un estudio realizado para evaluar esos atributos en Belém (Brasil) determinó alta confiabilidad y validez en los certificados de defunción(91) . Por otro lado, un estudio realizado para corregir las estimaciones de las tasas de mortalidad, en base a una recategorización de los óbitos consignados como causas mal definidas y como cáncer de útero sin especificar, encontró, luego de la corrección, un aumento de las tasas de mortalidad del orden del 103%, poniendo, entonces, de manifiesto que, de no realizar tal corrección, la mortalidad por CCU podría estar siendo subestimada en Brasil. (92) (93)

Varias estrategias han sido utilizadas por autores para el trabajo con las estadísticas de mortalidad por CCU, entre las que se reconocen: excluir casos con edad desconocida(48); realizar una asignación proporcional al CCU teniendo en cuenta las muertes por tumor maligno de útero, parte no especificada (37,40,45,47,94,95) ; considerar la tendencia del cáncer de útero ,en general, teniendo en cuenta que la mayor parte de estos casos , como los de la porción no especificada, corresponden al CCU (51); incluir en los CCU , los casos de la porción no especificada(86); retirar del denominador , la proporción de mujeres que se estimaron que en el periodo de estudio, se les habría practicado histerectomía(84), o en lugares donde se conoce que existe un subregistro de la mortalidad, aplicar factores de expansión(96) En Brasil, se desarrolló un procedimiento que incluyó varias de las correcciones mencionadas previamente. (97)

En Argentina, el 7,5% de todas las muertes fueron mal definidas en el período 2003-2005, y el indicador presentó gran variación por provincias y por grupos de edad, siendo mayor en las personas de 65 años o más. El porcentaje de muertes clasificadas

como de “útero sitio, no especificado” sobre el total de muertes por cáncer de útero fue del 42,6% con un rango de 12 al 60% según provincias. Existen estimaciones que indican que el 70% de estas muertes por cáncer de útero sin especificar corresponderían al CCU.(32) Sin embargo, la tendencia a la clasificación de cáncer de útero, sitio no especificado, no varió sustancialmente y por ello, en este trabajo no se utilizó corrección de la tasas mismas y se consideraron solamente las muertes codificadas como por cáncer de cuello de útero.

TRABAJOS SOBRE EL EFECTO EPC EN LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Como se observó en las secciones precedentes, existe amplia bibliografía relacionada al análisis de la evolución de las tasas de incidencia y, fundamentalmente, de mortalidad por CCU alrededor del mundo, que en su mayoría utilizan métodos de regresión lineal o se limitan a la descripción de la variación de las tasas según el período, y en algunas ocasiones, según la edad. Sin embargo, las variaciones de estos indicadores de salud pueden ser causadas tanto por la edad de las mujeres, ya que a mayor edad, es mayor el riesgo de cáncer, o por factores relacionados al período, como la implementación de *screening* poblacionales o por factores de las cohortes de nacimiento como podría ser la mayor exposición al virus del VPH. Estas tres dimensiones del análisis temporal están estrechamente relacionadas y para poder evidenciar el aporte de cada una es necesario plantear otro tipo de aproximación para su análisis. En este sentido, los modelos para analizar los efectos de la edad, el período y la cohorte se disponen para tal efecto. En esta sección se revisan los resultados de los estudios publicados sobre el efecto EPC en la mortalidad por CCU y, en la siguiente, se realiza una revisión de los métodos disponibles para abordar ese tipo de análisis.

En un estudio realizado por Tarone (98) , para evaluar el efecto EPC en la mortalidad por cáncer de mama, ovario, endometrio y de cuello uterino, en EEUU, durante el período 1950-1995, se observaron cambios en la tendencia del cáncer de cuello uterino en relación al efecto de cohorte, atribuyéndolo a cambios en las prácticas sexuales durante el período.

En Taiwan, Wang(99) realizó un estudio sobre el período 1974-1992, utilizando un modelo log-lineal de Poisson modificado a partir del método de Osmond y Gardner. De acuerdo con este modelo, se observó que la edad fue el factor más fuerte de predicción de la mortalidad por cáncer de cuello de útero. Las mujeres de 50 a 54 años tuvieron un riesgo 89,3 veces mayor de morir por cáncer cervical en comparación con las del grupo de 30-34 años de edad. Se observó también, que las cohortes de mayor riesgo, correspondieron a las nacidas entre 1893 y 1938, en tanto que las nacidas entre los años 1938-1963 presentaron una tendencia al descenso y las nacidas después de 1963 una tendencia al aumento. En ese mismo país, otros autores realizaron un estudio similar, considerando los años 1981-2010 y analizando dos periodos (antes y después de la implementación de un programa *screening* de cáncer de cuello uterino en el año 1995). Observaron que la edad se relacionó a una mayor tasa de mortalidad y que en el periodo posterior a la implementación del programa existió una disminución de la tendencia de la mortalidad por esta causa para todas las edades excepto para las mujeres de 75 y mas años. No se registraron efectos de cohorte.(100)

Otros autores, (101) evaluaron el efecto EPC en mujeres de 30 años y más, de los municipios de Río de Janeiro y São Paulo, para el período 1980-2009. En este estudio se observó un efecto del período con reducción de las tasas de la mortalidad por CCU, existiendo un efecto protector a partir de la década de 2000, sobre todo, para las mujeres nacidas después de la década de 1960. Los autores atribuyeron como posible explicación al efecto de período a la implementación del programa de prevención del CCU.

Sasieni y Adam, (102) estudiaron el impacto del *screening* en la mortalidad por CCU en Inglaterra y Gales. El trabajo fue realizado, teniendo en cuenta que el número de mujeres que murieron por cáncer cervical en 1997 fue 7% menor que en 1996 y se había reducido en más del 25% desde 1992. Los autores plantearon que un cambio de tal magnitud podría haberse debido, por lo menos, en parte, a la detección temprana del cáncer cervical, sin embargo, como en el pasado se habían demostrado fuertes efectos de cohorte realizaron un análisis de tendencias con un modelo de edad-período-cohorte, a fin de poder aislar el efecto del periodo del de la edad y de la cohorte. Se observó una tendencia al descenso en el análisis de período una vez controladas la edad y la cohorte, que fue atribuido al lanzamiento del programa de control de CCU.

Woo y cols. (103) utilizaron un modelo bayesiano, para estimar los efectos de la edad, el periodo y la cohorte, en las tendencias de mortalidad de mujeres en Hong Kong, luego de la implementación del programa de screening poblacional con citología (implementado en el año 2004), a partir de los datos de incidencia y mortalidad del periodo 1972-2001. En base a sus resultados, las proyecciones realizadas hasta el año 2016 indicaron que si el *screening* se realizara una vez por año se podrían prevenir unos 4226 casos y se salvarían unos 33000 años de vida potencialmente perdidos.

En Nueva Gales del Sur (Australia) (104) se realizó un trabajo con el modelo EPC con el propósito de estimar el número de nuevos casos y muertes evitadas, en función de la tendencia del periodo 1972-1996, con proyecciones al año 2006, los autores reportaron un efecto de cohorte con aumento de riesgo y de periodo con disminución del riesgo. Se estimó un ahorro de 1610 muertes durante el periodo 1972-1996 y para 1972-2006 de 3720.

En Nueva Zelanda, se utilizó el modelo EPC, con el propósito de estimar en el año 1988, la carga probable de CCU para ese país, para el año 2008. El modelo consideró los datos de mortalidad e incidencia de los periodos 1954-1987 y 1954-1986, respectivamente. En este trabajo el modelo EPC se utilizó para calcular las contribuciones de la edad, el periodo de tiempo, y los efectos de cohorte de nacimiento, en relación a la incidencia y utilizó las estimaciones específicas por edad de la población femenina de Nueva Zelanda. En este estudio se modelaron diferentes situaciones en relación a la mejoría de los servicios de salud y a efectos posibles de cohorte y la combinación de estos supuestos delimitó cuatro escenarios posibles. (105)

En Japón, se realizó una investigación utilizando el modelo EPC con métodos bayesianos, con el propósito de estimar los efectos de la edad, el periodo y la cohorte de nacimiento, sobre las tendencias en la incidencia de cáncer y la muerte para tipos seleccionados de cáncer en Osaka. Se consideraron los datos de mortalidad por cáncer del periodo 1968-2007 y se observó en relación al CCU una tendencia decremental de la tasa de mortalidad de CCU estandarizada a la edad del 0,8 % por año 1981-2007. Se evidenció un efecto de edad hasta los años 50 para luego descender, un efecto de cohorte descendente y no hubo cambios de periodo. (106)

En España, se utilizó un modelo EPC en un trabajo , realizado con el objetivo de examinar la evolución de la mortalidad por CCU en España en el periodo 1951-1991 y se observó que la tasa de mortalidad estandarizada por edad a la población mundial en España era menor que en otros países desarrollados (Estados Unidos y Estonia) e igual a las tasas de Noruega y Finlandia; pero mientras que en estos países la tendencia era al descenso, la tasa española se había incrementado durante el periodo, debido a un efecto de cohorte. Un sesgo de clasificación errónea podría ser responsable de la tendencia de las mujeres de 40 años o más, pero la tendencia cada vez mayor en las mujeres más jóvenes que esa edad, no pudo interpretarse como espuria. (107)

En la Provincia de Shandong de China, se realizaron una serie de estudios para analizar el descenso de la mortalidad por CCU. En uno de esos estudios se aplicó un modelo EPC, que detectó una marcada disminución en las tasas de mortalidad por CCU entre 1970-1992 y en las sucesivas cohortes de nacimiento de 1892 a 1927. Las tasas de mortalidad se mantuvieron relativamente constantes en las cohortes de nacimiento posteriores a 1952. Los autores interpretaron estos cambios como secundarios a una menor exposición a las enfermedades de transmisión sexual(44)

En Canadá, un trabajo que analizó la incidencia y mortalidad por CCU en el periodo 1970-1996, encontró en relación a la mortalidad por esta causa, que la tasa ajustada por edad se redujo de 7,9 por cada 100000 mujeres en 1953 a 1955 a 1,9 por cada 100000 mujeres en 1995-1997. Los patrones en las tasas de mortalidad específicas por edad en 1953-1972 fueron diferentes de los de 1973 a 1997; las mujeres más jóvenes experimentaron reducciones más grandes en mortalidad durante el período anterior, mientras que las mujeres mayores, se beneficiaron en mayor medida, durante el último período. El modelo EPC demostró que los efectos de cohorte y período fueron los responsables de las tendencias observadas en la mortalidad. En este trabajo el problema de la no identificación de efectos fue abordado mediante la restricción de los coeficientes de regresión de las dos cohortes extremas.(108)

En Suecia, un estudio para evaluar las tendencias de incidencia y mortalidad, utilizando un modelo EPC evidenció que, durante la década de 1950, la mortalidad estandarizada por edad de CCU, aumentó de alrededor de 4 por 100000 en 1953, a alrededor de 8

por 100000 en 1960. Este nivel se mantuvo hasta 1970, cuando comenzó a disminuir. En 1990, la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue cercana a 4 por 100000, una disminución promedio de 4,0% anual desde 1968 hasta 1995. La disminución más rápida tuvo lugar en las edades de 40 a 59 años. Se evidenció efecto de edad y de cohorte. (109)

REVISIÓN METODOLÓGICA: EFECTO EDAD, PERÍODO Y COHORTE

La evaluación de los cambios de los indicadores de salud, puede ser realizada desde tres diferentes perspectivas en relación a la dimensión temporal. En primer lugar, si las tasas se organizan en base al momento de ocurrencia del evento (por ejemplo, la muerte) se obtiene una visión transversal de los acontecimientos. Los cambios, que de esta manera se puedan observar, podrían estar expresando efectos que, en un mismo período dado, afectaron a todas las edades y cohortes de nacimientos, como por ejemplo, la introducción de una técnica de diagnóstico precoz. (110)

Si bien, este tipo de análisis, puede captar los cambios que se producen en un período de tiempo y que afectan a los individuos de todas las edades, esto no es completamente satisfactorio en el estudio de las enfermedades crónicas o con prolongados períodos de latencia. En esas situaciones, podría ser más adecuado organizar la información, teniendo en cuenta la cohorte de nacimiento a la cual los individuos pertenecen. Esta perspectiva sería mejor por considerar que un grupo de individuos que transitan juntos la experiencia vital a través del tiempo, pueden estar expuestos, en forma uniforme, a factores que como un conjunto, los diferencian del resto de las cohortes poblacionales.(110)

La tercer manera de presentar los datos, podría ser considerando la edad de las personas al momento en que desarrollaron el evento. Esta dimensión también es importante debido a que las enfermedades y los eventos asociados a la salud presentan , en general, un gradiente relacionado a la edad cronológica del individuo, que en el caso del cáncer es mayor, a medida que se envejece.(110)

Se han desarrollado métodos para el análisis del efecto EPC con el propósito de tener en cuenta estos aspectos de la dimensión temporal, y poder determinar la contribución de cada una de las tres categorías a los eventuales cambio en las tasas que se estudian. Estos métodos se basan en modelos lineales generalizados.

La expresión general de un modelo log lineal es:

$$Y_{ij} \sim \text{Poisson} (E_{ij})$$

$$\log(E_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

donde E_{ij} denota el número esperado de incidencia en la celda (i, j) bajo la suposición de que la misma sigue una distribución de Poisson, $\log(P_{ij})$ es el logaritmo de la población en estudio P_{ij} y se denomina "offset", "compensación" o "ajuste para el modelo de tabla de contingencia log-lineal", μ denota el intercepto o la tasa media de incidencia; α_i el efecto de la edad i-ésima fila o el coeficiente del grupo de edad i-ésimo; β_j la j-ésima columna de período o el coeficiente para el período de tiempo de orden j; γ_k el k-ésimo efecto de cohorte diagonal o el coeficiente para la cohorte de orden k para $k = 1, \dots, (a + p - 1)$ cohortes, con $k = a - i + j$.

Modelos de este tipo son ampliamente utilizados en la demografía y epidemiología, para el que los eventos como la muerte o la incidencia de enfermedades en general siguen las distribuciones de Poisson, y las tasas se calculan a través de modelos log-lineales. (111)

EL PROBLEMA DE LA NO IDENTIFICABILIDAD

Las categorías mencionadas presentan una relación tal que conociendo dos de ellas es posible conocer la tercera. Esta relación esta expresada en la ecuación:

$$\text{Cohorte} = \text{período} - \text{edad}$$

La presencia de esta relación puede constituir un problema, dada la estrecha dependencia de estas categorías que constituye una forma especial de colinealidad y que se conoce como el "problema de la no identificación de los efectos". Este problema determina que en ciertas ocasiones no pueda establecerse si los cambios observados corresponden a un efecto de la edad, del periodo o de la cohorte de nacimiento.

Existen varias propuestas para afrontar el problema de la no identificación, cuya solución aun no está bien definida. A continuación se listan los procedimientos que se han utilizado para resolver ese problema.

- Una forma consiste en evaluar dos a dos los modelos reducidos, por ejemplo asumir que no existe efecto de cohorte y evaluar el de periodo y edad en un modelo de dos factores. En este enfoque asumir tal supuesto implica dar por sentado que la variación de las tasas de mortalidad a través del tiempo son iguales en todas las cohortes de nacimiento. También se supone que estas disminuciones dependientes de las condiciones de cada periodo específico, tales como el desarrollo económico y la tecnología del cuidado de la salud son independientes del año de nacimiento. (112)
- Otra forma es utilizar funciones de penalización para lo cual se requiere estimar un factor de restricción λ (factor de no identificabilidad) Existen varias maneras de estimar λ , Osmond y Gardner proponen utilizar la distancia entre los tres modelos de dos factores (edad-periodo, edad-cohorte y periodo –cohorte) y el modelo de tres factores estimados mediante mínimos cuadrados ponderados, el parámetro λ se obtiene escogiendo el modelo de tres factores que minimice esta distancia. En tanto Decarli y Vecchia proponen una solución similar estimando modelos mediante regresión de Poisson. Los métodos de penalización suelen tender a atribuir la tendencia al efecto de cohorte y no son recomendados para su utilización aislada.(112)
- Otra solución al problema de la no identificabilidad es utilizar funciones estimables y análisis de curvaturas y *driffts* con la intención de limitar el análisis a los efectos o a sus combinaciones lineales que permanecen constantes con cualquiera de los modelos de tres factores, los autores que proponen estos métodos son Holford y Clayton & Schifflers, aunque con estos métodos pueden ocurrir dificultades en su interpretación. (110)

- El modelo jerárquico bayesiano utiliza un paseo aleatorio conocido como RW1 (random walk 1) en el cual las diferencias de primer orden de los efectos siguen una distribución probabilística con media=0. Esta propuesta será utilizada en este trabajo como forma para solucionar el problema de la no identificabilidad. (113)

MODELOS JERÁRQUICOS Y MODELOS JERÁRQUICOS BAYESIANOS

En estadística, se conoce con el nombre de modelos jerárquicos, a aquellos que se constituyen por colecciones de variables y son formulados como combinaciones de componentes, a los cuales, se les denomina niveles. Este tipo de modelaje permite enlazar modelos provenientes de diversas ciencias, combinando diferentes fuentes de información para el estudio de las relaciones entre las variables estudiadas. (114)

La construcción de un modelo jerárquico se hace a través de las distribuciones condicionales y permite introducir, no solo factores de confusión indeterminados, sino que además permite combinar fuentes de variabilidad y unir modelos parciales. A su vez, existen enfoques frecuentistas y bayesianos para su construcción.

En el enfoque bayesiano, los niveles están compuestos por observaciones, factores ocultos y parámetros a estimar. En este enfoque es posible observar dos estados del modelo, uno para los datos y otro para los parámetros.

Teniendo en cuenta que en la inferencia estadística bayesiana, una distribución de probabilidad a priori de una cantidad desconocida, es la distribución de probabilidad que expresa alguna incertidumbre acerca de la estimación antes de tomar en cuenta los datos y que, aplicando el Teorema de Bayes, se obtiene la distribución de probabilidad a posteriori (o probabilidad de la distribución condicional dados los datos), los parámetros de las distribuciones a priori, son llamados hiperparámetros, para distinguirlos de los parámetros del modelo. (115)

En la aplicación de esta metodología al modelo log lineal aplicado al modelo EPC, mencionado previamente, es necesario aplicar una restricción:

$$\sum \alpha_i = \sum \beta_j = \sum \gamma_k = 0$$

el propósito de esta restricción es que sea posible estimar el valor de μ .

Luego, es necesario, poder identificar α , β y γ , dado que se presenta el problema de la no identificabilidad que fue tratado con anterioridad. En los modelos bayesianos, esto se realiza asumiendo que las diferencias de primer orden de esos parámetros son variables aleatorias gaussianas independientes (RW1), tal como fue demostrado por Schmid y Held (116)

Para la identificación de α , el RW1 es representado por:

$$\alpha_i | K_\alpha, \alpha_{i-1} \sim N(\alpha_{i-1} \quad K_\alpha^{-1}), i = 1, 2, 3, \dots, 10$$

$$p(\alpha_1) \propto 1, K_\alpha \sim \text{gamma}(1, 0.00001)$$

Para la identificación de β , el RW1 es representado por:

$$\beta_j | K_\beta, \beta_{j-1} \sim N(\beta_{j-1} \quad K_\beta^{-1}), j = 1, 2, 3, \dots, 6$$

$$p(\beta_1) \propto 1, K_\beta \sim \text{gamma}(1, 0.00001)$$

Para la identificación de γ , el RW1 es representado por:

$$\gamma_k | K_\gamma, \gamma_{k-1} \sim N(\gamma_{k-1} \quad K_\gamma^{-1}), k = 1, 2, 3, \dots, 5$$

$$p(\gamma_1) \propto 1, K_\gamma \sim \text{gamma}(1, 0.00001)$$

Sea $\theta (\mu, \alpha_1, \beta_1, \gamma_1, K_\alpha, K_\beta, K_\gamma)$ el conjunto de todos los parámetros desconocidos, su distribución a priori es dada por:

$$p(\theta) = p(\mu, \alpha_1, \beta_1, \gamma_1, K_\alpha, K_\beta, K_\gamma)$$

Utilizando el Teorema de Bayes, la distribución a posteriori de θ es dada por

$$p(\theta|y) \propto p(\theta)p(y|\theta), ,$$

donde $p(\theta|y)$ es la verosimilitud del modelo log lineal definido en el capítulo previo.

Las estimaciones que deben realizarse en la inferencia bayesiana, para la estimación de los parámetros, se basan en la distribución a posteriori, que pueden ser calculadas mediante algoritmos sustentados en los métodos de Monte Carlo de cadenas de Markov (MCMC) (117) o por un enfoque más determinístico, basado en la aproximación de Laplace, llamado INLA. (del inglés “Integrated Nested Laplace Approximation”) (118)

Entre ambas metodologías, en los últimos años se ha preferido el uso de INLA. Esto se debe, a que, incluso usando paquetes informáticos, los algoritmos basados en métodos MCMC necesitan mucho tiempo computacional, para realizar las estimaciones, en cambio las aproximaciones obtenidas con el enfoque INLA son más rápidas.

El método INLA es una alternativa válida al MCMC cuando se trata de modelos gaussianos latentes y como este es el caso del modelo propuesto en este trabajo, se aplica la metodología INLA para las estimaciones necesarias.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cuello de útero es una enfermedad vulnerable dado que se dispone tanto de herramientas para prevención primaria: educación sexual, métodos de barrera y vacuna contra el VPH, como de prevención secundaria: *screening* con Papanicolaou, determinación de lesiones asociadas al VPH y colposcopia, así como también de tratamiento, que de ser oportuno, logra curación de la enfermedad y evita la progresión a formas invasivas. La muerte por CCU afecta principalmente a mujeres adultas jóvenes y su impacto en el seno de las familias es importante teniendo en cuenta el rol de estas mujeres en sus comunidades. Los costos ,que de su atención pueden demandarse, empobrecen aun mas a las familias que lo sufren lo que empeora su situación social, y dado que se asocia estrechamente con las malas condiciones de vida, representa una de las enfermedades más indignantes desde el punto de vista de la equidad, el cual es un valor fundamental de la Salud Pública.

Como se ha mencionado en los capítulos precedentes, el CCU es un problema de salud pública porque presenta, aun hoy, altas tasas de incidencia y mortalidad en gran parte del mundo. Si bien estos indicadores, en la República Argentina son menores que en gran parte del continente americano, en nuestro país aun existen regiones con mortalidad cercana los países menos favorecidos. Por otra parte, no se disponen de registros de incidencia poblacional con alcance nacional, que puedan ser utilizados para le evaluación de las políticas de salud en relación a este problema, debiendo utilizarse como indicador próximo la carga de mortalidad hasta tanto se desarrollen sistemas de vigilancia de calidad y sustentables en el tiempo.

Los estudios realizados hasta el momento se refieren a evaluaciones de la tendencia de mortalidad, sin tener en cuenta los efectos de confusión que se producen en las series de tiempo por las variables de la edad, el periodo y la cohorte de nacimiento. Este trabajo se propuso realizar un análisis teniendo en cuenta estos factores, constituyéndose, según nuestro conocimiento y entender, en el primer estudio que evalúe el efecto EPC sobre CCU que se haya realizado en este país.

OBJETIVOS

General

Analizar la variación de las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino en la República Argentina durante el periodo 1981-2010.

Específicos

Describir la evolución de la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en la República Argentina, en el periodo 1981-2010, según la edad de las mujeres, el período en que ocurrieron las muertes y sus cohortes de nacimiento.

Relacionar los efectos del período y cohorte de las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino con hechos y políticas de salud seleccionados.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio ecológico con análisis del efecto edad, período y cohorte.

Área de estudio/población

La República Argentina, es un país ubicado en el extremo Sur de Sudamérica. Su sistema de gobierno es republicano, representativo y federal, y está formada por 24 jurisdicciones (23 provincias y una ciudad autónoma, Buenos Aires, capital y sede del gobierno federal) Su superficie es de 2.780.400 km², y es el país hispanohablante más extenso del planeta, el segundo más grande de América Latina, cuarto en el continente y octavo en el mundo. Según el último censo realizado en el año 2010 la República Argentina tenía 40.117.096 habitantes, de los cuales 20.593.330 eran mujeres, siendo las mayores de 30 años 10.579.007.

Fuente de datos

Población: Los datos de población se obtuvieron de los censos de población y sus proyecciones intercensales al 1 de julio, generados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) de la República Argentina

Muertes por cáncer de cuello uterino: la cantidad de casos de muerte por cáncer de cuello de útero, cuerpo, y útero parte no especificada, de las mujeres de ≥ 30 años de edad de la República Argentina, de 1981 a 2010 fueron provistos por la Dirección Nacional de Estadísticas Sanitarias del Ministerio de Salud de la República Argentina. Durante el período analizado se produjo un cambio en la codificación de la causa de muerte ya que, hasta el año 1996, inclusive, estuvo vigente Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (CIE) 9 y los códigos considerados fueron: 180, para el cáncer de útero porción no especificada; 179, para el cáncer del cuerpo del útero y 182 para el cáncer de cuello de útero. A partir del año 1997 se utilizó la CIE 10 y los códigos fueron respectivamente: C53, C55 y C54. Los códigos respectivos son equivalentes y por ello los datos no presentaron dificultades en su continuidad. En este trabajo el análisis se realizó utilizando los códigos 182 de la CIE 9 y C54 de la CIE10.

Hechos y políticas seleccionados: fueron obtenidos a partir de fuentes secundarias publicadas por organismos oficiales o trabajos de investigación que hayan abordado el problema y se encontraron disponibles. Estas fuentes se mencionan al momento de la presentación de los resultados.

Variables e indicadores utilizados

Se utilizaron los datos según grupos de edad cada cinco años, a partir de la categoría de 30 a 34 años y finalizando con la categoría “75 años y más”, sumando en total, diez grupos edad. Los períodos se agruparon en intervalos de cinco años, haciendo un total de seis períodos (1981-1985, 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000, 2001-2005 y 2006-2010) y se construyeron 7 grupos de cohortes (1910, 1920, 1930, 1940, 1950, 1960 y 1970)

En relación a los hechos y políticas relacionados a la mortalidad por CCU se consideraron los siguientes indicadores teniendo en cuenta su potencial relación con la infección por VPH y la muerte por CCU, debido a que expresan, en última instancia, conductas sociales en relación a la reproducción y la educación: tasa de natalidad por mil habitantes, natalidad extramatrimonial (%), tasa global de fecundidad, edad media de fecundidad, tasa de analfabetismo en mayores de 10 años, estudiantes universitarios por mil habitantes y el porcentaje de títulos universitarios entregados a mujeres. También se seleccionaron los siguientes eventos de política de salud y hechos históricos teniendo en cuenta una potencial relación directa o indirecta con la mortalidad por CCU: la creación del Ministerio de Salud en el año 1949, el golpe militar de 1976, la recuperación de la democracia en 1983, la notificación del primer caso de HIV/SIDA en 1987, el inicio de la década neoliberal caracterizada por una profundización de las desigualdades sociales en 1989, la creación del Programa Nacional de lucha contra el

Cáncer de Cuello de Útero en 1998, la crisis económica y política del año 2001 y la recuperación del funcionamiento del sistema en el año 2003.

Consideraciones éticas

Este trabajo utilizó datos provenientes de la Dirección Nacional de Estadísticas en Salud, que los proporcionó en un formato electrónico y en cuyas bases no permiten la identificación de las personas (sólo contienen los campos: sexo, edad, provincia de residencia y código de muerte) Por lo anterior no es posible identificar a las pacientes fallecidas. Sin embargo, aunque este trabajo utilizó fuentes secundarias oficiales, codificadas y sin identificación individual de los fallecimientos, fue remitido para su evaluación integral al Comité de Ética del Instituto Nacional de Epidemiología, Juan Hara, Mar del Plata, República Argentina, obteniendo su aprobación.

Análisis

Se calcularon tasas de mortalidad específicas por edad y de mortalidad estandarizada por el método directo utilizando como población estándar la mundial del año 2000.

El porcentaje de cambio anual estimado (EAPC) sobre la base de la expresión: $EAPC = 100 ((e^m) - 1)$, donde m es estimada a partir de un modelo de regresión en el que el logaritmo de la tasa de mortalidad fue la variable año calendario (variable dependiente y explicativa.)

Modelo utilizado

Los efectos de la edad, el período y cohorte (EPC) se estimaron utilizando la distribución de Poisson mediante la metodología INLA (119) El modelo utilizado fue el siguiente:

$$Y_{ij} \sim \text{Poisson} (E_{ij})$$

$$\log(E_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

donde E_{ij} denota el número esperado de incidencia en la celda (i, j) bajo la suposición de que la misma sigue una distribución de Poisson, $\log(P_{ij})$ es el logaritmo de la población en estudio P_{ij} y se denomina "offset", "compensación" o "ajuste para el modelo de tabla de contingencia log-lineal", μ denota el intercepto o la tasa media de incidencia; α_i el efecto de la edad i-ésima fila o el coeficiente del grupo de edad i-ésimo;

β_j la j -ésima columna de período o el coeficiente para el período de tiempo de orden j ; γ_k el k -ésimo efecto de cohorte diagonal o el coeficiente para la cohorte de orden k para $k = 1, \dots, (a + p - 1)$ cohortes, con $k = a - i + j$. El problema de la no identificabilidad se resolvió mediante restricciones y el uso de RW1.

El análisis fue realizado con el software estadístico R(120) versión 2.7.2 , a través de los paquetes Epi(121) e INLA (122)

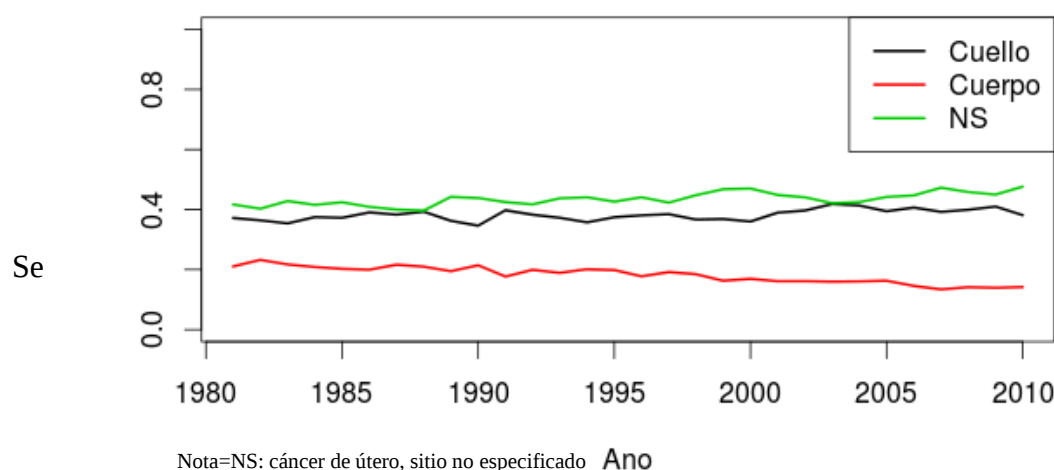
RESULTADOS

Análisis de la calidad de las bases de datos

Respecto a la cantidad de mujeres, por grupo de edad, proyectadas en base a los censos de población (datos que fueron utilizados como denominadores de las tasas de mortalidad), se observó una tendencia de aumento en forma lineal y sin cambios abruptos en el periodo.

En relación a la cantidad de CCU por año, se observó una tendencia al aumento, no tan lineal y constante como las proyecciones de la población, pero sin valores aberrantes, esto ocurrió tanto para los casos totales por año (Tabla N°3) como por grupos de edad. Las tendencias de clasificación de “cáncer de cuello”, “cuerpo” y “útero, sitio no especificado” fueron bastante estables en todo el período que se analizó, la mayor proporción correspondió a casos clasificados como “útero, sitio no especificado”, seguido de la localización en “cuello” y “cuerpo”, en ese orden. (Figura N°1)

Fig. N° 1 Tendencia de la proporción de la clasificación de muertes por cáncer de útero según localización y año, República Argentina, período 1981-2010



detectó una tendencia al aumento de la clasificación de muerte por “cáncer de útero, sitio no especificado” que osciló del 41,8%, en el primer período analizado (1981-1985), al 46,1%, en el último período (2006-2010).

También se observó una variación en la proporción de las muertes por “cáncer de útero, sitio no especificado”, en relación a la edad de las fallecidas, con un aumento gradual

del 30,8% en las mujeres de 30 a 34 años hasta el 53,3% en las mujeres de 75 años y más.

Descripción general

Durante el período de estudio se observaron 65865 muertes clasificadas como por cáncer de útero, de las cuales 28762 (43,6%) correspondieron al “cáncer de útero, sitio no especificado”, 25234 (38,3%) al CCU, y, 11869 (18%) al cuerpo del útero.

La edad media de las mujeres fallecidas por CCU fue de 54,6 (DE 14,4) años y la mediana de 53 años. La mayor cantidad de muertes aconteció en las mujeres de 45 a 59 años, con un total de 3332 fallecimientos, lo que representa el 13,3% del total de muertes por CCU.

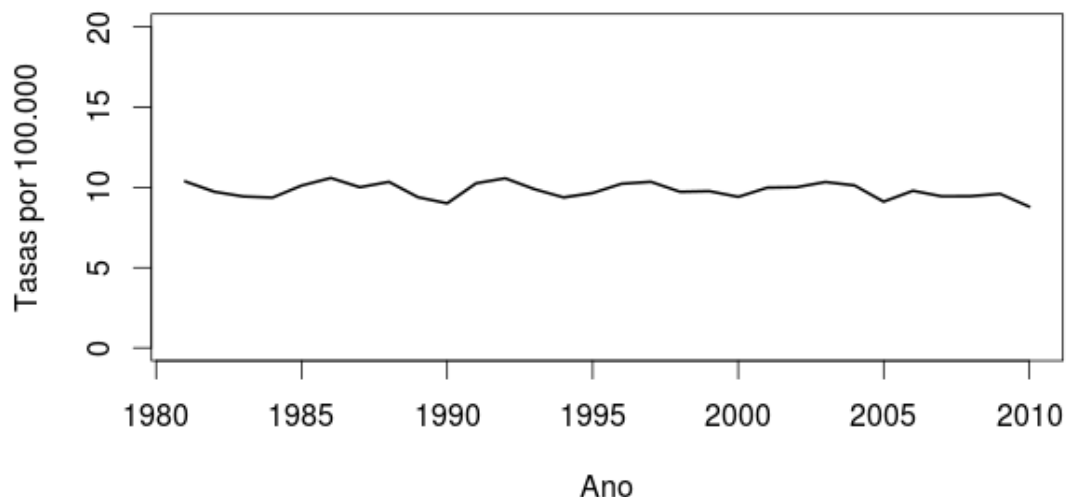
La variación de la tasa de mortalidad por CCU se presentó con un mínimo de 8,8 muertes por 100000 mujeres mayores de 30 años, en el año 2010, y un máximo de 10,6 muertes por 100000 mujeres mayores de 30 años, en el año 1986. (Tabla N°1)

Tabla N°3 Mortalidad por CCU en mujeres de 30 años o más, según año, período 1981-2010, República Argentina

Año	Muertes por CCU	Población de mujeres mayores de 30 años	Tasa por 100000 mujeres mayores de 30 años
1981	699	6738000	10,4
1982	666	6843000	9,7
1983	656	6952000	9,4
1984	661	7057000	9,4
1985	735	7265934	10,1
1986	782	7384732	10,6
1987	751	7501977	10,0
1988	788	7618269	10,3
1989	726	7734046	9,4
1990	707	7849695	9,0
1991	820	7989932	10,3
1992	857	8109618	10,6
1993	814	8229316	9,9
1994	783	8349498	9,4
1995	819	8486536	9,7
1996	879	8591579	10,2
1997	906	8754018	10,3
1998	863	8871168	9,7
1999	879	8999191	9,8
2000	859	9127062	9,4
2001	922	9233537	10,0
2002	935	9340265	10,0
2003	981	9491606	10,3
2004	976	9640046	10,1
2005	893	9799328	9,1
2006	978	9987386	9,8
2007	961	10175444	9,4
2008	980	10363502	9,5
2009	1013	10551560	9,6
2010	945	10739618	8,8

Aunque el rango presentado denota una disminución del 20% entre esos valores extremos, el porcentaje de cambio anual del período demostró una tendencia al decremento de la mortalidad, no estadísticamente significativa, de -0,18% por año. (Figura N°2)

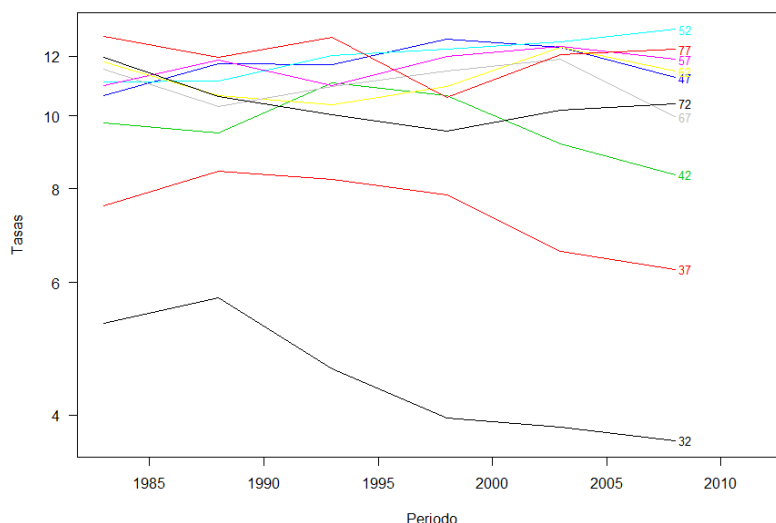
Fig. N° 3 Tasa de muerte por 100000 mujeres de 30 años y mas, período 1981-2010, República Argentina



Considerando la edad de las mujeres, el mayor riesgo correspondió a las de 50 a 54 años, y se evidenció un gradiente ascendente de riesgo hasta esa categoría de edad, seguida de una disminución, también gradual, hasta los 74 años, con un nuevo aumento en mujeres de 75 años y mas (Figura N°3) Debe notarse que la categoría 75 años y mas, agrupa más cantidad de años que las precedentes.

El análisis bivariado se presenta en los siguientes gráficos, en la Fig. N°4 se observan las tasas de muerte por CCU según edad de la muerte y año de

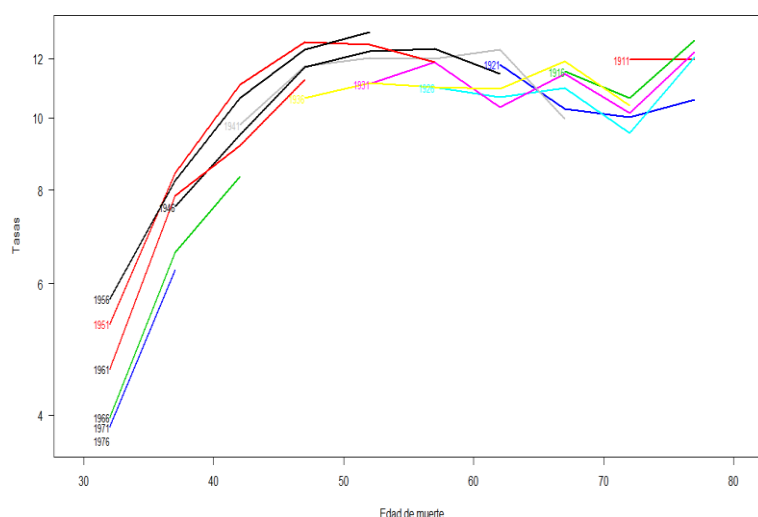
Fig. N° 4 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU según edad y período, República Argentina, período 1981-2010



ocurrencia, (Efecto Edad-Período). Particularmente se observa que la mortalidad de las mujeres menores de 39 años presentó un punto de descenso a finales de la década de los años '80, seguido de una tendencia decremental gradual y un nuevo punto de inflexión a finales de la década de los años '90. Algo similar ocurrió con las mujeres de 40 a 44 años.

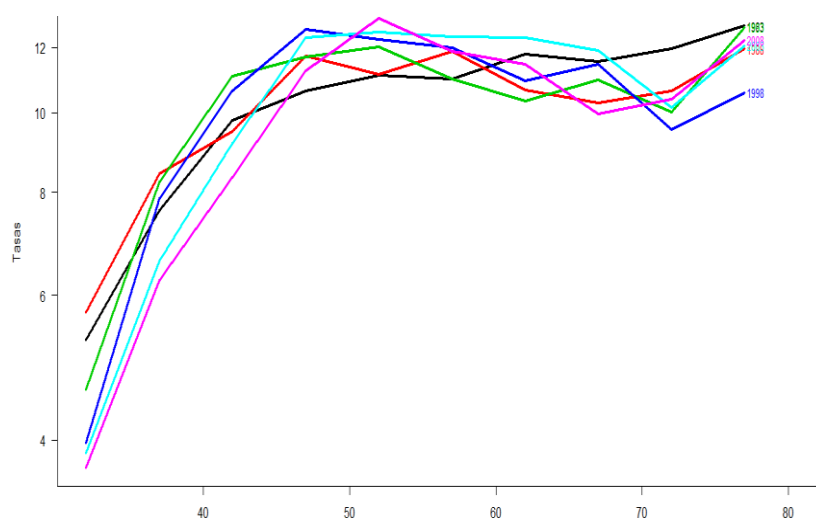
En la Fig. N°5 se presenta el efecto Edad-Cohorte y se observa que las mujeres nacidas antes de 1961 tuvieron mayores tasas de muerte por CCU a la misma edad que las nacidas después.

Fig. N° 5 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU según edad y cohorte de nacimiento, República Argentina, período 1981-2010



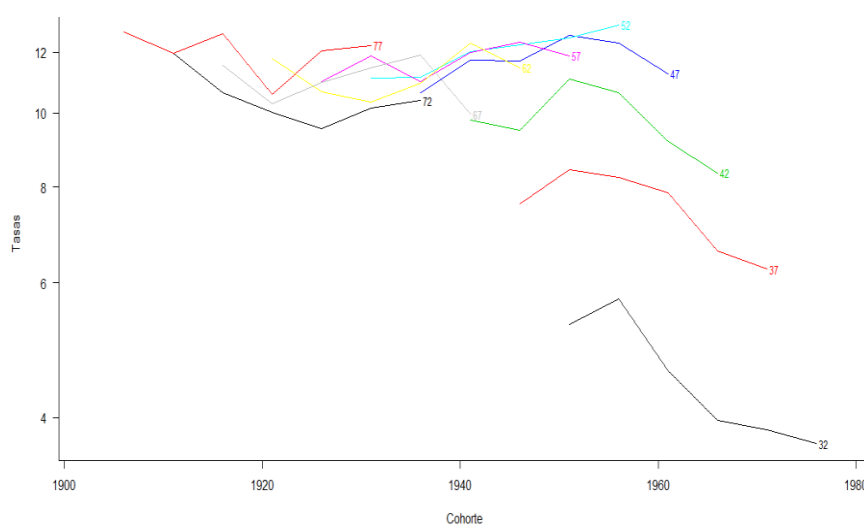
El efecto Período- Edad se presenta en la Figura N° 6 y se observa que las del grupo de 40 a 44 años o menos presentaron tendencias variables hasta finales de los años '90 momento en el cual se presentó un descenso sostenido.

Fig. N° 6 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU, según período y edad, República Argentina, período 1981-2010



En el resto de las edades la evolución de la mortalidad fue estable o hacia el ascenso en todo el período. Finalmente, en el análisis de efecto Cohorte-Edad (Fig.Nº7) se observa que las tasas de muerte por edad, de las del grupo de edad de 45 a 49 años, o más fueron muy variables y con tendencia general a la estabilidad o ascenso, en todas las cohortes de nacidas.

Fig. Nº 7 Tasas de muerte por 100000 mujeres, por CCU, según cohorte y edad, República Argentina, período 1981-2010



Sin embargo las tasas de muerte de las mujeres más jóvenes, (de la categoría de 40 a 44 años, inclusive) han variado hacia el descenso, específicamente a partir de las cohortes nacidas luego del año 1950.

En la Tabla N°4 se presentan las estimaciones obtenidas mediante el método INLA.

Teniendo en cuenta que la precisión es el inverso de la varianza y que, por lo tanto, a menor precisión el efecto es más importante, el efecto de la edad es el de mayor magnitud, seguido por el de la cohorte y por último el del período.

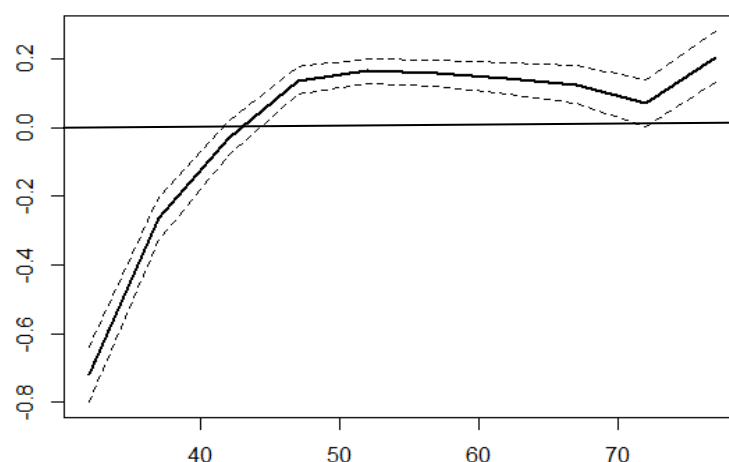
Otro dato de importancia que se presenta en la Tabla N°4 es el valor medio del intercepto (-9,25). Este valor será utilizado para reemplazar el término correspondiente en el modelo propuesto dado que el exponencial de μ representa la tasa de muerte basal por CCU.

Tabla N° 3 Resumen de parámetros del modelo INLA sobre efecto de edad, período y cohorte de mortalidad por CCU, período 1981-2010, República Argentina

	Media	Desvío estándar	Cuartil 0,25	Cuartil 0,50	Cuartil 0,975	Modo
Intercepto	-9,25	0,0085	-9,2668	-9,2499	-9,2333	-92.499
Precisión de la edad	179,77	80,67	67,65	165,21	377,93	138,06
Precisión del período	29581,36	22441,66	4856,82	23902,5	87835,83	13334,91
Precisión de la cohorte	1566,62	701,26	606,32	1432,79	3306,13	1196,19
Criterio de información de deviance 553,33						

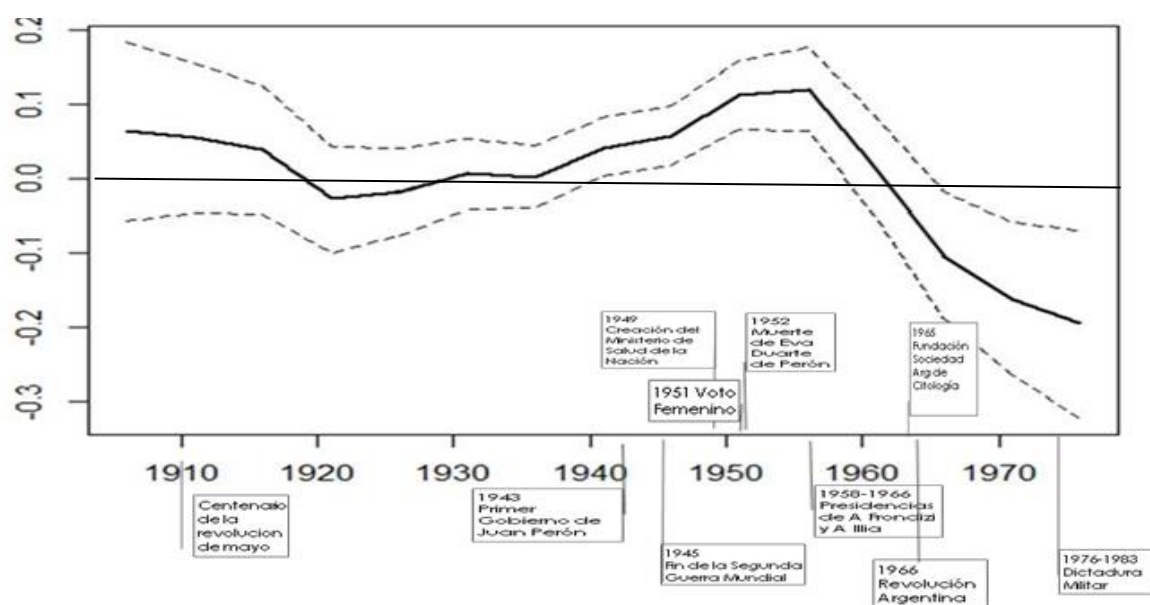
En la Figura N°8 se presenta el efecto de la edad en la mortalidad por CCU, se observa una mayor mortalidad conforme el aumento de la misma, con un mayor riesgo luego de los 40 años y 70 años.

Fig. N° 8 Efecto de la edad en la tasa de muerte por CCU, cada 100000 mujeres, República Argentina



El efecto de cohorte se muestra en la Figura N° 9 en la cual, además se presentan hechos históricos según año de su ocurrencia. Se evidencia una tendencia estable de la mortalidad en las mujeres nacidas hasta los finales de los años '30 en que se asiste a un aumento que se prolonga hasta finales de la década de los años '50, a partir del cual se presenta un descenso bastante pronunciado.

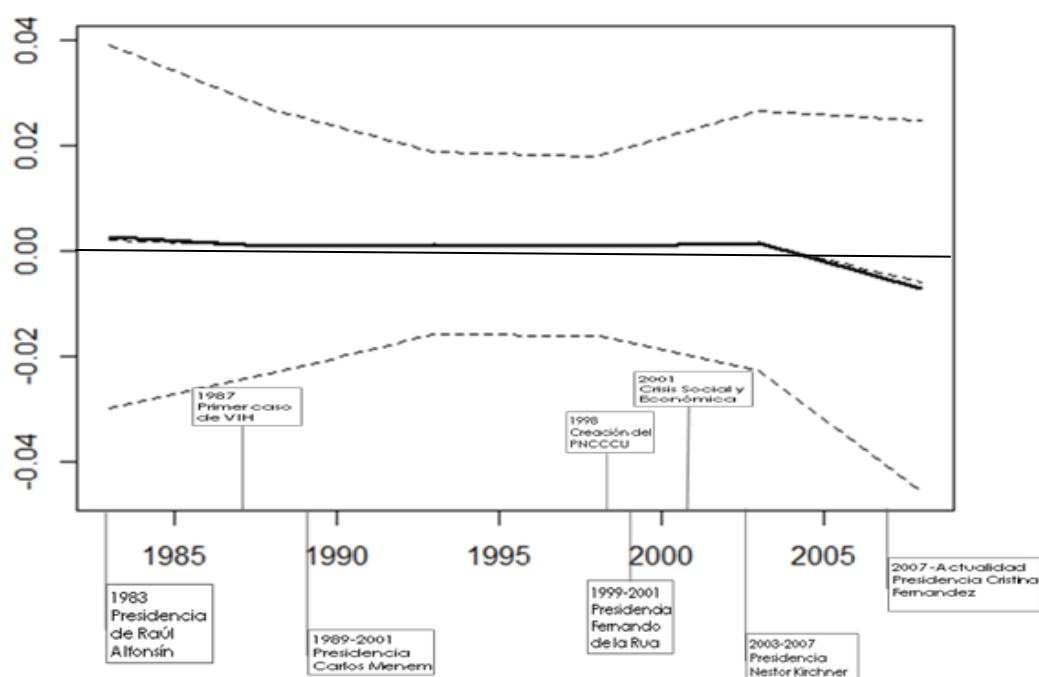
Fig. N° 9 Efecto de la cohorte de nacimiento en la tasa de muerte por CCU, cada 100000 mujeres, República Argentina



hechos históricos consignados se relacionan a empoderamiento de la mujer (voto femenino) y a la muerte por CCU de Eva Duarte de Perón, por un lado, a y un período político y social, signado por pautas conservadoras. Estos elementos son tenidos en cuenta en la sección discusión de este trabajo.

En relación al efecto del período (Fig. N° 10) no se observaron cambios de relevancia, aunque se evidencia una tendencia no significativa al descenso a partir de principios de la década del 2000. En el período estudiado habían ocurrido el primer caso de VIH/SIDA en el país, la implementación del PNPCC y eventos políticos y sociales de importancia para la República.

Fig. N° 10 Efecto del período en la tasa de muerte por CCU, cada 100000 mujeres, República Argentina



El eje Y de los gráficos N°9 a 11, representan el efecto del logaritmo de las tasas y permite, junto al intercepto presentado en la Tabla N°4, estimar la tasa de mortalidad según la edad, cohorte y periodo que se necesite, reemplazando los coeficientes del modelo propuesto.

Por ejemplo, para estimar la tasa de muerte de una mujer de 40 años, en el año 1990. En principio, considerando que cohorte es = periodo-edad, es posible estimar que pertenece a la cohorte de 1950.

Teniendo en cuenta lo precedente, se seleccionan los efectos correspondientes, en este caso $\mu = -9,25$ (el intercepto presentado en la Tabla N°4) ; $\alpha_i = -0,2$; para $\beta_j = 0,0$ y para $\gamma_k = 0,05$ (los anteriores obtenidos a partir de los gráficos N°9 a 11).

La expresión que formaliza lo anterior sería $e^{-9,25-0,2+0,0+0,05} = 0,0008\ 272407$ que por 100000 es igual a 8.27, es decir el riesgo de muerte de las mujeres de 40 años, pertenecientes a la cohorte de nacidas en 1950, durante el año 1990 es de 8.27 por 100000.

En la Tabla N°5 Se presentan indicadores sociales y demográficos seleccionados, y se observa que en el periodo 1910-2010 existió una disminución de la natalidad y de la fecundidad con mantenimiento de la edad media de fecundidad junto a indicadores de la expansión de la cobertura de educación y de accesibilidad a estudios superiores de las mujeres.

Tabla N° 4 Indicadores seleccionados por año, situación socio demográfica, Rep. Argentina, años 1910-2010

Referencia	Indicador	1910	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2010
(123)	Tasa de natalidad por mil	38,0	25,0	23,0	22,0	25,0	21,0	19,0	18,6
(124)	Natalidad extramatrimonial (%)		27,8	14,0	20,0	29,8		57,6	
(125)	Tasa global de fecundidad	5,3	3,2	3,1	3,1	3,2	2,9	2,4	2,2
(126)	Edad media de fecundidad			28,3	28,0	27,8	27,7	27,9	27,9
(127)	Tasa de analfabetismo en mayores de 10 años	35,0	16,0	8,5	7,4	6,1	3,7		1,9
(128)	Estudiantes universitarios por mil habitantes	1,0	3,0	7,0	10,8	20,6	24,9	31,7	42,8
(129)	Porcentaje de títulos universitarios entregados a mujeres	1,4	16,6	24,1	36,0	47,0			60,1

DISCUSIÓN

La edad es un factor de riesgo conocido para muerte por CCU, varios estudios descriptivos han observado que las tasas de mortalidad por CCU son mayores según aumenta la edad de las mujeres, especialmente a partir de los 50 años manteniéndose más o menos al mismo nivel hasta la ancianidad. (95-106) Este trabajo es concordante con esas observaciones, aunque llama la atención, el descenso de la tasa de muerte específica por edad, a partir de los 54 años, para luego aumentar en las mujeres de 75 años y más. En parte estas observaciones pueden ser explicadas por otras causas competitivas de mortalidad en esas edades como las afecciones cardiovasculares y otros tipos de cáncer, y también a los defectos en la clasificación del sitio tumoral, ya que hemos observado, en el análisis preliminar de las bases de datos, una tendencia a aumentar la localización “cáncer de útero, sitio no especificado) conforme aumenta la edad, sin embargo, esto no explica el aumento de las mujeres de 75 años y más. Es posible que ese aumento en la tasa de mortalidad en ese grupo de edad sea debido a que esa categoría agrupa a mas de 5 años de edad, como las demás.

La relación de la muerte por CCU y la edad , es, en parte, debida a una mayor exposición al VPH conforme avanza la edad, así como también con el cumplimiento del período de latencia del mismo para el desarrollo del CCU y, probablemente, también, a una diferente aceptabilidad al screening en las mujeres de mayor edad. Se ha mencionado en relación a esto último, que, un defecto de los sistemas de salud, es la mayor captación para el tamizaje de mujeres en edad reproductiva, que concurren mas asiduamente a los servicios en ocasión de solicitud de anticoncepción, controles por embarazo o de sus niños, en tanto se pierden oportunidades para la captación de mujeres que ya han pasado por estas edades, siendo estas las que presentan mayor riesgo de muerte por la enfermedad. (2,3)

El análisis habitual (es decir, sin control de los efectos de edad y cohorte) de la variación de mortalidad por CCU demostró, en éste trabajo, que no se presentaron

variaciones significativas en el período analizado, con una estimación puntual de -0.17 % por año. Esto es concordante con lo observado para el periodo 1980-2001 en el Atlas de mortalidad por cáncer de la República Argentina(61), en que se estimó un porcentaje de cambio anual no significativo del -0.06, aunque con variaciones en el país según regiones con un rango entre -0,91 en la Región de Cuyo a -0,14 en el NEA. Las estimaciones no son directamente comparables, dado que nuestro trabajo analizó un período de tiempo mayor (1980-2010) y las tasas estudiadas se refieren a mujeres de 30 años y más, en tanto que, en el del Atlas de la mortalidad por cáncer de la Argentina se estimó la tasa ajustada a la edad para toda la población de mujeres. Aunque estas diferencias podrían explicar la desigualdad en la estimación de la tasa (magnitud), en ambos casos la misma indica una tendencia no significativa al decremento.

Tendencias de periodo al aumento se han observado en Brasil, para el periodo 1980-2009 (con un porcentaje de cambio anual no significativo entre 0,2 a 2,2% (130) Otros trabajos realizados en Latinoamérica, principalmente en Brasil, demostraron variaciones no estadísticamente significativas que , dependiendo del periodo y región analizados presentan, tendencias estables o al decremento. Sin embargo estos trabajos difieren en el periodo analizado y en las poblaciones utilizadas realizar el ajuste por edad. (47–55)

Los trabajos que han analizado el efecto de periodo según modelos EPC han demostrado diversos resultados. La importancia, para la práctica de la salud pública, de observar efectos de período, reside en que estos efectos se presentan cuando una intervención o situación afecta a toda la población (es decir, a todas las edades y cohortes de nacimiento). Esto puede ocurrir, por ejemplo, con la implementación de acciones de control. De esta manera la evaluación de la tasa de mortalidad por CCU en relación a la dimensión del periodo se constituye en una manera de estimar la efectividad de las medidas que se implementen para el control, debiendo esperarse una tendencia decremental luego de la implementación de programas de salud. Observaciones realizadas en Taiwan (100) , Río de Janeiro y São Paulo, Brasil (101), Inglaterra y Gales (Reino Unido) (102), Nueva Gales del Sur (Australia) (104) y Canadá (108) han demostrado tendencias de periodo decrementales y estos hallazgos fueron relacionados a la implementación de programas de control del CCU.

En nuestro trabajo no se evidencia un efecto de período significativo, sin embargo a partir de los principios de la década del año 2000 existe una inclinación decremental del

riesgo de muerte. Sin bien, los intervalos de credibilidad son tan amplios que podrían incluir efectos incrementales, la implementación del programa de cáncer de cuello uterino en el año 1998 y su posterior readecuación en el año 2004 podrían tener implicancias en estas observaciones, aunque sería deseable que se logre un mayor impacto que el que se demuestra en este trabajo, teniendo en cuenta que, los efectos de período analizados de otros países, se presentan de gran magnitud cuando los programas alcanzan gran cobertura en la población objetivo.

Como hemos visto previamente, el efecto de la edad fue el más intenso en este trabajo, sin embargo la relación de la muerte con la mayor edad, en el CCU, se encuentra bien determinada en estudios previos. En nuestra opinión, el efecto de cohorte observado en este trabajo, es el resultado más llamativo, así como el de mayor dificultad en su interpretación.

El efecto de cohorte es definido como los cambios en la mortalidad por CCU en relación a cambios ocurridos a toda una cohorte de nacimiento, habiendo controlado con el modelo EPC el efecto confusor de la edad y del período.

Así, el efecto de cohorte expresa el impacto sobre un indicador dado de cambios poblacionales de grupos de individuos que experimentaron un evento inicial, tales como el nacimiento o cualquier otro evento en el mismo año o años. Una cohorte de nacimiento se mueve a través de su experiencia de vida y se encuentra con los mismos acontecimientos históricos y sociales en las mismas edades. Cuando diferentes cohortes de nacimiento experimentan diferentes condiciones históricas y sociales en las diversas etapas de su ciclo vital, pueden tener diversas exposiciones a factores de riesgo socioeconómicos, conductuales y ambientales. Se han evidenciado efectos de cohorte en muchos tipos de cáncer, enfermedades crónicas y en la mortalidad humana. Como las cohortes de nacimiento se mueven juntas a través de la vida y se encuentran con los mismos cambios sociales e históricos a la misma edad, los efectos de cohortes reflejan la intersección de las biografías individuales y las influencias macrosociales, (111) En este trabajo se observa un efecto de cohorte ascendente en las mujeres nacidas luego de la década de los años '30 seguido de un descenso, importante y relativamente brusco, correspondiente a las mujeres nacidas a partir de los finales de la década de los años '50.

Como hemos mencionado, el efecto de cohorte demuestra la existencia de otros factores asociados a la mortalidad por sobre el de la edad, que deben ser evidenciados a partir de experiencias poblacionales con una magnitud tal que pudieran haber inducido cambios en la dimensión individual. Por lo tanto, la interpretación de un efecto de cohorte requiere de una contextualización histórica y social que sea capaz de dar cuenta de tal cambio.

Existe una considerable variabilidad en las observaciones del efecto de cohorte en la mortalidad por CCU, de esta manera en Taiwan(100), Nueva Gales del Sur (Australia) (104), España(107) , Japón (131)y Canadá (108) los efectos de cohorte indicaron un aumento del riesgo de muerte, a partir de los años 1960 y 1970. En particular, en Japón, se evidenció un efecto de cohorte al aumento, en las mujeres nacidas luego del año 1945, sugiriendo que las condiciones sociales de la postguerra mundial y la reorganización social ocurrida en ese país tuvieron un impacto importante a partir de tal evento. (132) Por el contrario en China(44) y Brasil(133) se evidenciaron efectos de cohorte decrementales. En este último país, a partir de la década de 1960, el cambio fue similar al observado en la Argentina para el mismo periodo analizado. En los países en los que existió un aumento del riesgo ,a través de las cohortes de nacimiento, estos aumentos fueron atribuidos a una probable mayor exposición al VPH, y las hipótesis explicativas se situaron en el contexto de la llamada revolución sexual; en tanto que, los cambios de cohorte decrementales, fueron explicados por medidas represivas en cuanto al comportamiento sexual o a la implementación de programas de control de CCU o de la natalidad, que hubieran de alguna manera impactado en un mejoramiento de las condiciones o prácticas sexuales.

En la Argentina, en las inmediaciones o durante, la década de los años ´50 ocurrieron la creación del Ministerio de Salud de la Nación, la institucionalización del voto femenino y la muerte de Eva Duarte de Perón. El primero de estos hechos, podría relacionarse a la expansión de la accesibilidad al sistema de salud en todo el territorio nacional, en cuyo contexto comenzaron a ser criadas las mujeres nacidas de esa cohorte, aunque los cambios en la accesibilidad debieron de tomar un tiempo mayor, que excede a la relativa brusquedad del descenso de las tasas de mortalidad; algo similar acontece con el hecho de la institucionalización del voto femenino (como indicador de una mayor participación y empoderamiento de la mujer, asociado a cambios en la educación y participación en el trabajo, que serán discutidos en seguida), es decir, los cambios en los

estilos de vida que estos hechos pudieron haber promovido, debieron contribuir al menos en parte, al cambio de las condiciones de crianza de estas mujeres. Por otra parte, la muerte, por CCU, de Eva Duarte de Perón, referente histórica de nuestro país podría haber contribuido a hacer más visible el problema del CCU, sin embargo, mientras los efectos de una mayor accesibilidad a los servicios de salud o de la educación y el trabajo se profundizaron con el correr del tiempo, el hito de la muerte de Eva Duarte de Perón no es capaz, por si mismo, de haberse sostenido en el tiempo, a través de las sucesivas cohortes, como explicación de tal descenso. Lamentablemente no se disponen de trabajos que analicen el posible impacto de estos factores en relación a las costumbres y prácticas de las mujeres, desde una perspectiva histórica.

Dado la estrecha relación del CCU con las costumbres sexuales, debemos recordar que en la década de los años '60 aconteció, la llamada revolución sexual. Pero esta revolución sexual no presentó ni la magnitud, ni la intensidad, ni la extensión geográfica en nuestro país, como en los países europeos o del Norte de América, de manera tal, que no cabría esperar un aumento del riesgo de transmisión del VPH, que luego se expresara en aumentos de incidencia y muerte por CCU, como ha ocurrido en otros países, en especial de Europa. Por el contrario, el contexto social e histórico de las mujeres nacidas a partir de finales de los años 1950 y, hasta finales de la década del 1970, fue más bien un ámbito conservador y represivo, situado en un clima político y social autoritarios de corte nacionalista y católico, que finalmente se expresaron en la peor dictadura de la historia del país en el año 1976. Teniendo en cuenta investigaciones que evaluaron la llamada revolución sexual en los años 60, en nuestro país, existen indicios para pensar que, recién es ,en ese período, cuando comienza un cuestionamiento de la moral virginal, y de la asociación entre la sexualidad y lo prohibido pero de manera tenue, dado que también *“resultaba innegable la discreción de las impugnaciones al paradigma sexual instituido, puesto que se mantenía la centralidad de la pauta heterosexual, de la sexualidad unida a la afectividad y de las diferencias de género”*. (134) Un hecho objetivo en relación a esto es que, respecto del estado civil, en el periodo 1947-1960 aumentó de manera notable la nupcialidad y disminuyó la proporción de solteras, acompañado de una disminución de la viudez a partir de cambios simultáneos en la mortalidad y que, entre 1960 a 1970, no se observaran cambios sustanciales excepto por un aumento de separadas y divorciadas, que aun seguían siendo una minoría.(135)

De manera que la intensidad de la revolución sexual no fue la ocurrida en los países europeos, y las mujeres nacidas en esos años hubieron de ser criadas bajo un modelo conservador. Podemos inferir de lo anterior que la tímida revolución sexual argentina no pudo inducir los aumentos que en otros países se han registrado en la incidencia y mortalidad por CCU, y que en el período histórico analizado más bien existió una tendencia a la represión en las pautas del comportamiento sexual. Pero tal explicación parece insuficiente, por sí misma, para dar cuenta del decremento observado.

En relación a la situación de la participación de la mujer en el trabajo, se observa que a principios del siglo XX la participación era importante, y que fue descendiendo alcanzando valores más bajos en el período 1947 – 1960 a partir del cual comenzó un nuevo aumento de la participación que se expresa hasta la actualidad. (135) La mayor participación de la mujer en la fuerza de trabajo trae aparejado cambios en su estilo de vida y en decisiones que puedan afectarla, como el control de la natalidad. Es posible que en este escenario las mujeres de estas cohortes hayan sido criadas en un ambiente en el cual se hayan incorporado pautas y conductas diferenciales a las de cohortes anteriores. Las mujeres nacidas en épocas pasadas eran educadas de cara a la organización familiar, en tanto que el ambiente de la educación de las nuevas cohortes, podría haber estado orientada hacia ambiciones de progreso personal y por ende, a un mejor cuidado de los tiempos deseables para la reproducción. Esta situación puede ser complementada con la inclusión de la mujer en la educación. Este aspecto también podría explicar los cambios, teniendo en cuenta el impacto de la escolaridad en las prácticas de cuidados relacionados al embarazo, las enfermedades de transmisión sexual y la higiene. En el siglo XX la Argentina experimentó un incremento sostenido de la cobertura del nivel primario, hasta conseguir prácticamente su universalización, y una fuerte expansión de la educación secundaria, especialmente a partir de las décadas de 1950 y 1960.(136) Por lo tanto las mujeres nacidas en el periodo mencionado crecieron en un ambiente de gran accesibilidad a la educación respecto de las otras cohortes. La participación de la mujer en la educación puede ser entendida tanto desde la mejoría en los conocimientos relacionados a su situación como desde su vertiente de mejoría en la accesibilidad al trabajo. En el año 1910 el 1,4% de los títulos universitarios correspondían a mujeres, en tanto que este indicador para el año 2010 fue del 60% como fue presentado en la Tabla N°3

Como se ha mencionado previamente, el efecto de cohorte alude a cambios que afectan a individuos de la misma edad, que transitan juntos la experiencia vital como un colectivo diferenciado de otros. Es decir, no necesariamente el evento debió haber acaecido al momento del nacimiento, sino que cualquier evento que afecte a personas de la misma edad en un momento dado, puede manifestarse como un efecto de cohorte. Es posible que las mujeres nacidas en los finales de los años '50 y principios de los '60 se hayan “encontrado” al cumplir los 35-40 años con la implementación del PNPC, en el año 1998. Este evento debería haber inducido cambios de período, dado que en teoría, afectaría a todas las edades en un período dado, pero, como hemos discutido previamente, no los ha producido. Pero si la accesibilidad o aceptabilidad del screening fueran diferencialmente mayores en las mujeres más jóvenes respecto de las de mayor edad, en ese período, se podría pensar en un efecto de cohorte “de mujeres de la misma edad, expuestas al PNPC”. Esta situación es posible, dado que, se ha visto que los controles suelen ser ofrecidos a mujeres en edad reproductiva las cuales tienen mayor cantidad de oportunidades de contactar con los servicios de salud. Pero para que el efecto de cohorte observado sea explicado por esta hipótesis, se debería asumir que existe una muy alta aceptación en las mujeres menores de 50 años y muy baja cobertura, o casi nula, en las mayores a esa edad, porque de lo contrario, si la cobertura de screening fuera similar en todas las edades, se debería haber observado un efecto de período. Según la encuesta nacional de factores de riesgo del año 2005, que evaluó la realización de PAP en los dos años previos a la encuesta, se observó que la proporción de mujeres que se habían realizado PAP fue del 34,1% en las de 18 a 24 años de edad, 61,8% en las de 25 a 34 años, 65,4% en las de 35 a 49 años, 54,5% en las de 50 a 64 años y 30,2% en las de 65 y mas años. (137) Aunque la realización fue mayor en las mujeres de 25 a 49 años (que pertenecerían a las cohortes posteriores a 1960), las otras categorías de edad también presentan porcentajes de realización de PAP no despreciables, aunque tal vez, insuficientes para inducir cambios en el período y posiblemente este sea el motivo de la brusquedad del descenso en la mortalidad que se observa en este trabajo.

El estudio de los movimientos migratorios en Argentina no da cuenta de elementos que pudieran explicar el resultado del efecto de cohorte observado. Una síntesis de las corrientes migratorias podría expresarse de la siguiente manera: un primer momento migratorio (1878-1927), caracterizado por el ingreso al país de inmigrantes

mayoritariamente europeos que abandonaron sus países de origen (especialmente España e Italia) por motivos económicos destinándose en nuestro país a trabajos relacionados a la agricultura. En tanto este movimiento iba disminuyendo existió otro, entre los años 1947-1960 en el cual el predominio fue a partir de países limítrofes. A partir de 1960 también se observó una emigración de argentinos que fue llamado "fuga de cerebros". Se conoce con este nombre el exilio en el exterior de un gran número de científicos y técnicos argentinos que buscaban mejores condiciones de trabajo y de vida, o espacios laborales libres de las presiones políticas. Este éxodo fue importante en el periodo de la dictadura de 1974-1976, habiéndose reactivado en los años 80 pero en esta ocasión a predominio de la clase media y motivada por la pérdida del poder adquisitivo y a la incertidumbre cotidiana generada por la desvalorización de la moneda, en particular hacia finales de esa década. Este proceso se desaceleró con la estabilidad monetaria de los años 1990, pero volvió a registrarse a fines de esa década. (138) Para que estos cambios hubieran expresado un impacto en el descenso del riesgo de muerte por CCU, se debería haber verificado una situación de inmigración de mujeres de bajo riesgo o emigración de las de alto riesgo, y no parece, teniendo en cuenta las características de las corrientes migratorias observadas, que existan elementos que apunten a esa situación.

Limitaciones: la limitación más importante de este trabajo se refiere al porcentaje de muertes definidas como de útero parte no especificada, lo que incide en una subestimación de la tasa de muerte real por este evento, teniendo en cuenta que se estima que la mayoría de las muertes codificadas de esta manera corresponden a la localización cervical. Algunos autores han optado por efectuar correcciones a las tasas estimadas teniendo en cuenta factores de corrección obtenidos a través de estudios de calidad de datos. En este trabajo, dado que nuestro interés se centra en la evolución de la mortalidad más que en la magnitud de la misma, nos pareció más adecuado no efectuar tales correcciones debido a que como se observó, no ocurrieron variaciones importantes en la proporción de muertes definidas como de útero parte no especificada.

CONSIDERACIONES FINALES

En este trabajo se observa que el riesgo de muerte por CCU aumenta con la edad. Como se mencionó previamente este no es un hallazgo novedoso, pero en el contexto de los resultados del efecto de período y cohorte, presenta implicancias para el planteamiento de políticas de salud, para la programación de las actividades de los servicios de salud y para la práctica profesional.

En efecto, si consideramos que el CCU presenta un largo período de latencia y que los efectos de la vacunación y de los métodos de detección molecular, recientemente implementados requerirán de varios años para presentar un impacto importante en la mortalidad por CCU y que, además, las mujeres nacidas en las cohortes previas a 1950 presentan un mayor riesgo que las nacidas en las cohortes anteriores, situación que, se potencia con el hecho de que el screening del CCU se ofrece a y es demandado por, principalmente, mujeres jóvenes y en edad reproductiva, resulta importante fortalecer la capacidad de diagnóstico, seguimiento y tratamiento oportunos de las mujeres mayores, a fin de contener la mortalidad de este grupo de riesgo. El desafío del sistema es enorme, y no escapa a la situación general de la transición epidemiológica latinoamericana que presenta la particularidad de tener que afrontar nuevos desafíos sin aun haber podido resolver los “viejos problemas” dado que lo anterior debe realizarse junto a las actividades de prevención y control que se realizan en la actualidad que beneficiará a las mujeres más jóvenes y cuyo impacto debería esperarse a largo plazo. El hecho que no se presenten efectos de período importantes asociado a un mayor riesgo en las mujeres nacidas en los años previos a la década de 1950 sugiere que las actividades de prevención, control y tratamiento oportuno deben ser enfatizadas con el propósito de disminuir la mortalidad por CCU.

La disminución del riesgo de muerte en las mujeres nacidas a partir de la década de los años 50, posiblemente sea debido a los cambios en las condiciones sociales, entre las que este trabajo indagó, en especial, la educación de las mujeres y la inclusión de las mismas en el mundo del trabajo dado que favorecería y condicionaría cambios relacionados en los estilos de vida que podrían, al menos en parte, explicar los resultados obtenidos, además del hecho de que la cobertura de PAP es, en la práctica, diferencial para las mujeres nacidas en ese periodo.

Es recomendable realizar análisis del efecto EPC según regiones del país con el propósito de estudiar si existen variaciones según localización geográfica y relacionarlos con hechos o intervenciones en cada región, a fin de poder conocer la dinámica de la muerte por CCU según el contexto histórico-social que se presente, al igual que establecer comparaciones con otros países de Latino América, teniendo en cuenta los cambios políticos, sociales y de atención de los servicios de salud con la finalidad de profundizar la caracterización del comportamiento de la mortalidad por CCU y estimar el impacto de diversas intervenciones de salud pública.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in International Agency for Research on Cancer 2012. accedido en junio 2014, Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Tsu VD, Jeronimo J, Anderson BO. Why the time is right to tackle breast and cervical cancer in low-resource settings. *Bull World Health Organ.*; 2013;91(9):683-90.
3. Wittet S. Cervical cancer prevention and the Millennium Development Goals. *Bull World Health Organ*;2008(6):488-90.
4. Scarinci IC, Garcia FAR, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention: New tools and old barriers. *Cancer*; 2010, 116(11):2531-42
5. Insinga RP. Annual productivity costs due to cervical cancer mortality in the United States. *Womens Health Issues*. 2006 ;16(5):236-42 (Abstract).
6. Brito-Silva K, Bezerra AFB, Chaves LDP, Tanaka OY. Integralidade no cuidado ao câncer do colo do útero: avaliação do acesso. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(2):240-8.
7. Gonçalves CV, Duarte G, da Costa JSD, Quintana SM, Marcolin AC. Perdas de oportunidades na prevenção do câncer de colo uterino durante o pré-natal Missed opportunities for cervical cancer prevention during prenatal care. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(5):2501-10.
8. Robles SC, White F, Peruga A. Trends in cervical cancer mortality in the Americas *Bull Pan Am Health Organ*. 1996 ;30(4):290-301.
9. Soneji S, Fukui N. Socioeconomic determinants of cervical cancer screening in Latin America. *Rev Panam Salud Pública*. 2013;33(3):174-82.
10. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Suppl 3:S306-14. [Internet]. [citado 21 de junio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746023>
11. Luciani S, Cabanes A, Prieto-Lara E, Gawryszewski V. Cervical and female breast cancers in the Americas: current situation and opportunities for action. *Bull World Health Organ*. 2013;91(9):640-9.
12. Horner M-J, Altekruse SF, Zou Z, Wideroff L, Katki HA, Stinchcomb DG. US geographic distribution of prevaccine era cervical cancer screening, incidence, stage, and mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(4):591-9.
13. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina, Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano, lineamientos técnicos, año 2014.
14. Neto AA. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev Saúde Pública São Paulo*. 1991;25(4):326-33.
15. National Cancer Institute: PDQ Cáncer de cuello uterino. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: enero 2015, Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/cuellouterino/HealthProfessional>., accedido el 07/03/2015.
16. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.

17. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J.* 2001;164(7):1017-25.
18. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort *Int J Cancer* 2014 ;135(2):453-66.
19. Castro Marqueta P, Moreno-Crespi J, Buxó-Pujolràs M, Cervantes-Amat M, Pérez-Gómez B, Marcos-Gragera R. In situ and invasive cervical cancer epidemiology in the province of Girona, Spain 1990-2004: incidence, mortality, survival and screening history *Med Clin (Barc).* 2011 Feb 26;136(5):192-8 (Abstract).
20. Bojar I, Cvejić R, Głowacka MD, Koprowicz A, Humeniuk E, Owoc A. Morbidity and mortality due to cervical cancer in Poland after introduction of the Act--National Programme for Control of Cancerous Diseases. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):680-5.
21. Sigurdsson K, Sigvaldason H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(3):343-9. (Abstract).
22. Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer.* 1999;83(1):59-65.
23. Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Incidence, mortality and survival from invasive cervical cancer in Vaud, Switzerland, 1974-1991. *Ann Oncol.* 1994 Oct;5(8):747-52. (Abstract).
24. Pettersson F, Björkholm E, Näslund I. Evaluation of screening for cervical cancer in Sweden: trends in incidence and mortality 1958-1980. *Int J Epidemiol.* 1985 Dec;14(4):521-7. (Abstract).
25. Cheung FY, Mang OW, Law SC. A population-based analysis of incidence, mortality, and stage-specific survival of cervical cancer patients in Hong Kong: 1997-2006 *Hong Kong Med J.* 2011 Apr;17(2):89-95. (Abstract).
26. Lei T, Mao WM, Lei TH, Dai LQ, Fang L, Chen WQ, Zhang SW. Incidence and mortality trend of cervical cancer in 11 cancer registries of China. *Chin J Cancer Res.* 2011 Mar;23(1):10-4.
27. Laura L. Reimers, William F. Anderson, Philip S. Rosenberg. Etiologic Heterogeneity for Cervical Carcinoma by Histopathologic Type, Using Comparative Age-Period-Cohort Models *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:792-800.
28. Popadiuk C, Stankiewicz A, Dickinson J, Pogany L, Miller AB, Onysko J. Invasive cervical cancer incidence and mortality among Canadian women aged 15 to 29 and the impact of screening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 Dec;34(12):1167-76. (Abstract).
29. Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, Hakama M. Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population *Eur J Cancer.* 1993;29A(5):745-9.
30. Villa LL. Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: The Problem and the Way to Solutions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 de septiembre de 2012;21(9):1409-13.
31. Pierce Campbell C, Curado MP, Harlow S, Soliman A. Variation of cervical cancer incidence in Latin America and the Caribbean *Rev Panam Salud Publica* 31(6), 2012;492-498.
32. Arrosi S. Proyecto para el mejoramiento del programa nacional de prevención del cáncer de cuello uterino en Argentina. Informe Final diagnóstico del Programa Nacional y Programas Provinciales, 1 ed. Bs As; Organización Panamericana de la Salud, OPS; 2008.
33. Aleknavičienė B, Smailytė G, Elaawar B, Kurtinaitis J. Cervical Cancer-Recent Trends of Incidence and Mortality in Lithuania. *Medicina (Mex).* 2002;38(2):223-30.

34. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1247-9. (Abstract).
35. van der Graaf Y, Zielhuis GA, Vooijs GP. Cervical cancer mortality in the Netherlands *Int J Epidemiol*. 1988 Jun;17(2):270-6. (Abstract).
36. Vutuc C, Breitenecker G Cohort analysis of cervical cancer mortality in Austria *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1985 Nov;45(11):780-3 (Abstract).
37. Rodríguez-Rieiro C, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G, Pérez-Gómez B. Temporal trends of cervical cancer mortality rates among regions in Spain: 1975-2004 *Med Clin (Barc)*. 2009; 133(2):41-6 (Abstract).
38. Pavlidou E, Zafraakis M, Papadakis N, Benos A, Agorastos T. Cervical, uterine corpus, and ovarian cancer mortality in Greece during 1980 to 2005: a trend analysis *Int J Gynecol Cancer*. 2010 May;20(4):482-7. (Abstract).
39. Llorca J, Rodríguez-Cundin P, Dierssen-Sotos T, Prieto-Salceda D. Cervical cancer mortality is increasing in Spanish women younger than 50 *Cancer Lett*. 2006 Aug 18;240(1):36-40 (Abstract).
40. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union *Eur J Cancer*. 2009 Oct;45(15):2640-8. (Abstract).
41. Yang L, Huangpu XM, Zhang SW, Lu FZ, Sun XD, Sun J, Mu R, Li LD, Qiao YL. Changes of mortality rate for cervical cancer during 1970's and 1990's periods in China *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2003 Aug;25(4):386-90.
42. Li H. Study on epidemic factors of the decline of cervical cancer mortality in Shandong province *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 1992 Aug;13(4):202-4. (Abstract).
43. Hu SY, Zheng RS, Zhao FH, Zhang SW, Chen WQ, Qiao YL. Trend analysis of cervical cancer incidence and mortality rates in Chinese women during 1989-2008 *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2014 Apr;36(2):119-25 (Abstract).
44. Li H, Jin S, Xu Hx, Thomas DB. The decline in the mortality rates of cervical cancer and a plausible explanation in Shandong, China. *Int J Epidemiol*. 2000 Jun;29(3):398-404.
45. Shin H-R, Park S, Hwang S-Y, Kim J-E, Jung K-W, Won Y-J, et al. Trends in cervical cancer mortality in Korea 1993-2002: corrected mortality using national death certification data and national cancer incidence data. *Int J Cancer*. 2008;122(2):393-7.
46. Bailie RS, Selvey CE, Bourne D, Bradshaw D. Trends in cervical cancer mortality in South Africa. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):488-93.
47. Silva Gulnar Azevedo e, Girianelli Vania Reis, Gamarra Carmen Justina, Bustamante-Teixeira Maria Teresa. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad. Saúde Pública* 2010; 26(12): 2399-2407.
48. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Barbaresco AA, Martins E, Bernardes BT, Resende AP. Cervical cancer mortality trends in Brazil: 1980-2009. *Cad Saude Publica*. 2013 Mar;29(3):599-608.
49. Kalakun L, Bozzetti MC. Evolution of uterine cervical cancer mortality from 1979 to 1998 in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005 Jan-Feb;21(1):299-309.
50. Rodrigues Anselmo Duarte, Bustamante-Teixeira Maria Teresa. Breast cancer and cervical cancer mortality trends in a medium-sized city in Southern Brazil, 1980-2006. *Cad. Saúde Pública* ; 27(2): 241-248.

51. Alves Christiane Maria Meurer, Guerra Maximiliano Ribeiro, Bastos Ronaldo Rocha. Cervical cancer mortality trends in Minas Gerais State, Brazil, 1980-2005. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(8): 1693-1700.
52. Fonseca LAM, Ramacciotti A de S, Eluf Neto J. Mortality trends from uterine cervical cancer in the city of São Paulo from 1980 to 1999. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(1):136-42.
53. Vidal C, Hoffmeister L, Biagini L. Tendencia de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en Chile: aplicación de modelos de regresión joinpoint. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(6):407-13.
54. Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejia LS, Allen-Leigh B, Yunes-Diaz E, Alonso P, Schiavon R, et al. Decreasing cervical cancer mortality in Mexico: effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(10):2808-17.
55. Gutiérrez-Trujillo G, Martínez-Montañez OG, Fernández-Gárate IH, Mejía-Rodríguez I, Alvarado I, Reyes-Morales H. Analysis of the decrease in mortality due to cervical cancer at the Mexican Institute of Social Security, from 1991 to 2005 *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44 Suppl 1:S129-34 (Abstract).
56. Comber H, Gavin A. Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening. *Br J Cancer*. 2004;91(11):1902-4.
57. Canfell K, Sitas F, Beral V, others. Cervical cancer in Australia and the United Kingdom: comparison of screening policy and uptake, and cancer incidence and mortality. *Med J Aust*. 2006;185(9):482.
58. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, la Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer*. 2000 Nov;36(17):2266-71.
59. Cheung FY, Mang OW, Law SC. A population-based analysis of incidence, mortality, and stage-specific survival of cervical cancer patients in Hong Kong: 1997-2006. *Hong Kong Med J*. 2011;17(2):89-95.
60. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina Abriata G, Loria D Analisis de la Mortalidad por Cancer en la Argentina Boletín Epidemiológico Ministerio de Salud de la Nación año 2009.
61. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina Loria D, Abriata G, Rosso S Atlas de tendencia de mortalidad por Cancer en la Argentina 1980-2001.
62. Cervical and female breast cancers in the Americas current situation.pdf.
63. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina Atlas de mortalidad por cancer en Argentina 2007-2011 Ministerio de Salud de la Nación.
64. Organización Mundial de la Salud Determinantes sociales de la salud [Internet]. WHO. [citado 27 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/social_determinants/es/
65. Frenk J Bobadilla JL, Stern C, Lozano R Determinates de la Salud. *Salud Publica Mex*. 1991;33:448-62.
66. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina , Programa Médicos Comunitarios, Módulo 5 Políticas de salud Ginés González García - 1a ed. 2a reimp. - Buenos Aires , 2010
67. Pereira-Scalabrino A, Almonte M, dos-Santos-Silva I. Determinantes a nivel país de la mortalidad por cáncer cervicouterino en Latinoamérica y el Caribe. *Salud Publica Mex* 2013;55:5-15.
68. Morales Suarez-Varela MM, Jiménez-López MC, Llópiz-González A. Socioeconomic factors and cervical cancer mortality in Spain during the period 1989-1997 *Arch Gynecol Obstet*. 2004 Jan;269(2):99-103.

69. Vioque J, Fenollar J. The distribution of cervical cancer mortality in Spain (1981-1986). An ecological study *Med Clin (Barc)*. 1995 Mar 4;104(8):287-92. (Abstract).
70. Sánchez-Barriga JJ. Mortality trends from cervical cancer in the seven socioeconomic regions and the thirty two federative entities of Mexico, 2000-2008 *Gac Med Mex*. 2012 Jan-Feb;148(1):42-51.
71. Baena A, Almonte M, Valencia ML, Martínez S, Quintero K, Sánchez GI. Trends and social indicators of both mortality breast cancer and cervical cancer in Antioquia, Colombia, 2000-2007. *Salud Pública México*. 2011;53(6):486-92.
72. Gamarra CJ, Valente JG, Silva GA. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero na Região Nordeste do Brasil e fatores socioeconômicos. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;28:100-6.
73. Li X, Sundquist J, Calling S, Zöller B, Sundquist K. Neighborhood deprivation and risk of cervical cancer morbidity and mortality: a multilevel analysis from Sweden. *Gynecol Oncol*. 2012 Nov;127(2):283-9.
74. Müller EV, Biazzevic MGH, Antunes JLF, Crosato EM. Tendência e diferenciais socioeconômicos da mortalidade por câncer de colo de útero no Estado do Paraná (Brasil), 1980-2000 Socioeconomic trends and differentials in mortality due to cervical cancer in the State of Paraná (Brazil), 1980-2000. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(5):2495-500.
75. Singh GK, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK. Persistent area socioeconomic disparities in U.S. incidence of cervical cancer, mortality, stage, and survival, 1975-2000. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):1051-7.
76. Simard EP, Fedewa S, Ma J, Siegel R, Jemal A. Widening socioeconomic disparities in cervical cancer mortality among women in 26 states, 1993-2007. *Cancer*. 2012;118(20):5110-6.
77. Ng E, Wilkins R, Fung MFK, Berthelot J-M. Cervical cancer mortality by neighbourhood income in urban Canada from 1971 to 1996. *Can Med Assoc J*. 2004;170(10):1545-9.
78. Leman RF, Espey D, Cobb N. Invasive cervical cancer among American Indian women in the Northern Plains, 1994-1998: incidence, mortality, and missed opportunities. *Public Health Rep*. 2005;120(3):283.
79. Singh GK, Williams SD, Siahpush M, Mulhollen A. Socioeconomic, Rural-Urban, and Racial Inequalities in US Cancer Mortality: Part I-All Cancers and Lung Cancer and Part II-Colorectal, Prostate, Breast, and Cervical Cancers. *J Cancer Epidemiol*. 2011;2011:107-497.
80. Howell EA, Chen YT, Concato J. Differences in cervical cancer mortality among black and white women. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):509-15 (Abstract).
81. Horner MJ, Altekruse SF, Zou Z, Wideroff L, Katki HA, Stinchcomb DG. U.S. geographic distribution of prevaccine era cervical cancer screening, incidence, stage, and mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Apr;20(4):591-9.
82. Becker TM, Wheeler CM, Key CR, Samet JM. Cervical cancer incidence and mortality in New Mexico's Hispanics, American Indians, and non-Hispanic whites. *West J Med*. 1992;156(4):376.
83. Seeff LC, McKenna MT. Cervical cancer mortality among foreign-born women living in the United States, 1985 to 1996. *Cancer Detect Prev*. 2003;27(3):203-8. (Abstract).
84. Aminisani N, Armstrong BK, Egger S, Canfell K. Impact of organised cervical screening on cervical cancer incidence and mortality in migrant women in Australia. *BMC Cancer*. 2012;12(1):491.
85. Singh GK. Rural-urban trends and patterns in cervical cancer mortality, incidence, stage, and survival in the United States, 1950-2008 *J Community Health*. 2012 Feb;37(1):217-23.

86. Palacio-Mejía LS, Rangel-Gómez G, Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce E. Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S315-25(Abstract).
87. Martínez ML, Guevel CG. Social inequalities in cervical cancer mortality in the Autonomous City of Buenos Aires, 1999-2003 and 2004-2006. *Salud Colect.* 2013;9(2):169-82.
88. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina. Guía para la utilización de la prueba parra VPH como método de tamizaje del cáncer de cuello uterino. Diciembre 2011.
89. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina. Programa Nacional de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/>
90. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina Programa Nacional de Prevencion de Cancer de Cuello Uterino Guia Programatica abreviada para el tamizaje, 2014.
91. Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil Reliability and validity of uterine cancer death certificates in the municipality. *Cad Saúde Pública.* 2004;20(5):1262-8.
92. E SilvaII GA. Correction for reported cervical cancer mortality data in Brazil. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 [citado 5 de diciembre de 2013];44(4). Recuperado a partir de: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n4/en_06.pdf
93. Capocaccia R, Martina L, Inghelmann R, Crocetti E, De Lisi V, Falcini F, Guzzinati S, Rosso S, Tagliabue G, Tumino R, Vercelli M, Zanetti R, De Angelis R. A method to estimate mortality trends when death certificates are imprecisely coded: an application to cervical cancer in Italy *Int J Cancer.* 2009 Mar 1;124(5):1200-5.
94. Arbyn M, Antoine J, Mägi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, Valerianova Z, Bray F, Weiderpass E. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania *Int J Cancer.* 2011 Apr 15;128(8):1899-907. (Abstract).
95. Arbyn M, Geys H. Trend of cervical cancer mortality in Belgium (1954-1994): tentative solution for the certification problem of unspecified uterine cancer. *Int J Cancer.* 2002 Dec 20;102(6):649-54.
96. Chocontá-Piraquive LA, Alvis-Guzman N, De la Hoz-Restrepo F. How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? The Colombian case. *BMC Health Serv Res.* 2010;10(1):270.
97. E SilvaII GA. Correction for reported cervical cancer mortality data in Brazil. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 [citado 21 de junio de 2014];44(4). Recuperado a partir de: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n4/en_06.pdf
98. Tarone RE, Chu KC. Age-period-cohort analyses of breast-, ovarian-, endometrial- and cervical-cancer mortality rates for Caucasian women in the USA. *J Epidemiol Biostat.* 2000;5(4):221-31.
99. Wang PD, Lin RS. Age-period-cohort analysis of cervical cancer mortality in Taiwan, 1974-1992. *Acta Obstet Gynecol Scand.* agosto de 1997;76(7):697-702.
100. Su S-Y, Huang J-Y, Ho C-C, Liaw Y-P. Evidence for cervical cancer mortality with screening program in Taiwan, 1981–2010: age-period-cohort model. *BMC Public Health.* 2013;13(1):13.
101. Meira KC, e Silva GA, da Silva CMFP, Valente JG. Age-period-cohort effect on mortality from cervical cancer. *Rev Saúde Pública.* abril de 2013;47(2):274-82.
102. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ.* 8 de mayo de 1999;318(7193):1244-5.

103. Woo PPS, Thach TQ, Choy STB, McGhee SM, Leung GM. Modelling the impact of population-based cytologic screening on cervical cancer incidence and mortality in Hong Kong: an age-period-cohort approach. *Br J Cancer*. 31 de octubre de 2005;93(9):1077-83.
104. Taylor R, Morrell S, Mamoon H, Wain G, Ross J. Decline in cervical cancer incidence and mortality in New South Wales in relation to control activities (Australia). *Cancer Causes Control*. 2006 Apr;17(3):299-306. (Abstract).
105. Cox B, Skegg DC. Projections of cervical cancer mortality and incidence in New Zealand: the possible impact of screening. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46(4):373-7.
106. Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(4):879-88.
107. Llorca J, Prieto MD, Delgado-Rodríguez M. Increase in cervical cancer mortality in Spain, 1951-1991. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(7):408-11.
108. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(1):24-31.
109. Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer*. 1999;81(1):159.
110. González JR, Llorca FJ, Moreno V. Some methodological aspects of age-period-cohort models: Application to cancer mortality trends. *Gac Sanit*. 2002;16(3):267-73.
111. Yang Yang Kenneth C Land Age-period-cohort analysis_ new models, methods, and empirical applications-CRC Press 2013.
112. Holford T The estimation of Age, Period and Cohort effects for vital rates *Biometrics* 1983; 39, 311-324.
113. Knorr L, Rainer E Projections of lung cancer mortality in West Germany: a case study of bayesian prediction *Bioestadistic* 2001, 2:1,109-129.
114. Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models Paperback – December 18, 2006 by Andrew Gelman (Author), Jennifer Hill (Author).
115. Gelman A, Carlin J, Stern H, Dunson D, Vehatri A, Rubin D Bayesian Data Analysis, Third Edition Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science
116. Schmid V, Held L. Bayesian extrapolation of space-time trends in cancer registry data. *Biometrics*. 2004;60(4):1034-42.
117. Gamerman D, Lopes H Markov Chain Monte Carlo: Stochastic Simulation for Bayesian Inference, Second Edition Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science) Hardcover – May 10, 2006.
118. Rue H, Martino S Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations *J. R. Statist. Soc. B* (2009) 71,319–392.
119. Rue, H. and Martino, S. (2007) Approximate Bayesian inference for hierarchical Gaussian Markov random fields models. *J. Statist. Planng Inf.*, 137, 3177–3192.
120. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
121. Bendix Carstensen, Martyn Plummer, Esa Laara, Michael Hills (2014). Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology. R package version 1.1.67. URL <http://CRAN.R-project.org/package=Epi>.

122. Havard Rue, Sara Martino, Finn Lindgren, Daniel Simpson, Andrea Riebler and Elias Teixeira Krainski (2015). INLA: Functions which allow to perform full Bayesian analysis of latent Gaussian models using Integrated Nested Laplace Approximation. R package version 0.0-1420572966.
123. Palentides E La evolucion de la fecundidad en Argentina Centros de Estudios de Poblacion. Servicios de Reprudccion de CELADE, Santiago de Chile, 1979, disponible en <http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/31465/S30134P197.pdf?sequence=1>
124. Castro M, Cortina C, García M, Pardo I Maternidad sin matrimonio en América Latina: Análisis comparativo a partir de datos censales Notas de población N° 93 CEPAL. Año 2011, Disponible en <http://repositorio.cepal.org/handle/11362/37689>
125. Pantelides E La fecundidad en Argentina desde mediados del siglo XX, Centro de estudios de poblacion, Buenos Aires, 1989. Disponible en <http://www.cenep.org.ar/index.php/publicaciones-del-cenep/cuadernos-del-cenep>
126. Pantelides E La transicion de la fecundidad en Argentina 1869-1947, Centro de estudio de poblacion, Buenos Aires, 1995. Disponible en <http://www.cenep.org.ar/index.php/publicaciones-del-cenep/cuadernos-del-cenep>
127. Ministerio de Educación de la Nación República Argentina La Educación de Jóvenes y adultos – Estado de situación en la Argentina –, Agosto, 2000, que cita a CFI Analfabetismo en Argentina. Evolución y tendencias actuales, Buenos Aires, 1963. Ministerio de Educación y Justicia, CONAFE, Plan Nacional de Alfabetización, Buenos Aires, 1985 [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.elhistoriador.com.ar/datos/alfabetizacion.php>
128. Ministerio de Educacion de la Nacion, República Argentina, Anuario Estadísticas Universitarias, año 2011 Disponible en <http://informacionpresupuestaria.siu.edu.ar/DocumentosSPU/Anuario%20de%20Estad%C3%ADsticas%20Universitarias%20-%20Argentina%202011.pdf>
129. Consejo de Profesionales en Sociología Argentina. Palermo A I El acceso de las mujeres a la educación universitaria Revista Argentina de Sociología, 2006; 4(7)11-46
130. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Barbaresco AA, Martins E, Bernardes BT, Resende APM. Evolucion del analfabetismo en la Argentina. Cad Saude Publica. 2013;29(3):599-608.
131. Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(4):879-88.
132. Uchida H, Kobayashi M, Hosobuchi A, Ohta O, Ohtake K, Yamaki T, Uchida M, Odagiri Y, Natsume H, Kobayashi J Age, Period, and Birth Cohort-Specific Effects on Cervical Cancer Mortality Rates in Japanese Women and Projections for Mortality Rates over 20-Year Period (2012–2031) Jpn. J. Hyg. 2014; 69, 215–224. Jpn J Hyg. 2014;69(3):224.
133. Meira KC. Mortalidade por câncer do colo do útero em três localidades da Região Sudeste, no período de 1980 a 2009: análise do efeito da idade-período-coorte”. [citado 3 de diciembre de 2013]; Recuperado a partir de: <http://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=3591>
134. De Leone, Lucía. Pareja, sexualidad y familia en los años sesenta: Una revolución discreta en Buenos Aires. Mora (B. Aires) [online]. 2012, vol.18, n.1 [citado 2014-11-07], pp. 0-0 . Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1853-001X2012000100010&lng=es&nrm=iso. ISSN 1853-001X.
135. Recchini de Lattes Z, Wairnerman C Estado vici y trabajo femenino en Argentina, un analisis de cohortes Cuaderno N° 28 del Centro de Estudios de Poblacion, Bs As, 1983.

- 136 Ministerio de Salud de la Nación República Argentina Primera encuesta nacional de factores de riesgo Primera Edición - Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, 2006. Disponible en <http://www.bvs.org.ar/pdf/enfr2005.pdf>
137. Ministerio de Educación de la Nación de la República Argentina. Las migraciones internacionales de la Argentina. Unidad de Recursos Didácticos. Disponible en <http://www.me.gov.ar/curriform/servicios/unidad/aprender/laminas/ep/lamsoc-8.pdf>