



## La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas

Julieta Ivone Castro Romero,\* Carlos Hernández Girón,\*\* Vicente Madrid Marina

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

**Antecedentes:** el cáncer cervicouterino ha sido ampliamente estudiado, al igual que los diversos factores de riesgo para padecerlo. Uno de esos factores es el uso prolongado de anticonceptivos hormonales.

**Objetivo:** reportar los hallazgos biológicos, inmunológicos y epidemiológicos derivados del uso de anticonceptivos orales y su relación con el cáncer cervicouterino.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado con base en la información publicada en la bibliografía nacional e internacional.

**Conclusiones:** persiste la controversia entre los datos epidemiológicos y los biológicos experimentales de la asociación entre anticonceptivos hormonales y cáncer inducido por el virus del papiloma humano. Es importante considerar los hallazgos biológicos porque en México el uso de anticonceptivos hormonales es muy amplio y la cantidad de casos de cáncer cervicouterino abundante y sólo los estudios epidemiológicos aclararán esta controversia.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano, VPH, anticonceptivos orales, cáncer cervicouterino.

### ABSTRACT

**Background:** Cervical cancer has been extensively studied, as well as the various risk factors for that cancer. One such factor is the prolonged use of hormonal contraceptives.

**Objective:** To report the biological, immunological and epidemiological findings arising from the use of oral contraceptives and their relation to cervical cancer.

**Material and methods:** Retrospective study based on information published in national and international literature.

**Conclusions:** Controversy persists between the epidemiological data and experimental biological association between hormonal contraceptives and cancer induced by HPV. It is important to consider the biological findings because in Mexico the use of hormonal contraceptives is very broad and the number of cases of cervical cancer and only extensive epidemiological studies will clarify this controversy.

**Key words:** human papillomavirus, HPV, oral contraceptives, cervical cancer.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** Le cancer du col a été largement étudié, ainsi que les différents facteurs de risque pour ce cancer. Un tel facteur est l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux.

**Objectif:** présenter les résultats biologiques, immunologiques et épidémiologiques résultant de l'utilisation de contraceptifs oraux et leur relation avec le cancer du col.

**Matériel et méthodes:** étude rétrospective basée sur les informations publiées dans la littérature nationale et internationale.

**Conclusions:** la controverse persiste entre les données épidémiologiques et expérimentales association biologique entre les contraceptifs hormonaux et le cancer induit par HPV. Il est important de considérer les résultats biologiques, car au Mexique l'utilisation de contraceptifs hormonaux est très large et le nombre de cas de cancer du col utérin et que de vastes études épidémiologiques permettront de clarifier cette controverse.

**Mots-clés:** virus du papillome humain, le HPV, les contraceptifs oraux, le cancer du col de l'utérus.

### RESUMO

**Antecedentes:** O câncer de colo do útero tem sido extensivamente estudada, bem como a vários fatores de risco para o câncer. Um desses fatores é o uso prolongado de contraceptivos hormonais.

**Objetivo:** Descrever os achados biológicos, imunológicos e epidemiológicos decorrentes do uso de contraceptivos orais e sua relação com o câncer cervical.

**Material e Métodos:** Estudio retrospectivo baseado em informações publicadas na literatura nacional e internacional.

**Conclusões:** a controvérsia persiste entre os dados epidemiológicos e biológicos experimentais associação entre contraceptivos hormonais e câncer induzido por HPV. É importante considerar os achados biológicos, porque no México, o uso de contraceptivos hormonais é muito amplo eo número de casos de câncer cervical e apenas extensos estudos epidemiológicos irá esclarecer esta controvérsia.

**Palavras-chave:** vírus do papiloma humano, HPV, contraceptivos orais, o câncer cervical.

Los estudios más recientes sugieren que los efectos inmunosupresores de los anticonceptivos hormonales, las infecciones crónicas o el embarazo, aumentan el riesgo de infección por el virus del papiloma humano y de evolución de las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. Se propone que existen diferencias en la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano en mujeres embarazadas y no embarazadas y que la inmunosupresión producida por el embarazo, induce la persistencia de la infección por serotipos oncogénicos que originan lesiones clínicas.

Uno de los retos más importantes en salud pública es prevenir las infecciones virales de larga duración con intervenciones que modifiquen las prácticas sexuales de riesgo (reducir el número de parejas y usar preservativo). Se estima que de 15 a 30% de los adultos sexualmente activos en el mundo están infectados por el virus del herpes simple tipo 2 y que de las mujeres sexualmente activas, 50% han padecido la infección por virus del papiloma humano de forma transitoria y de este último porcentaje, entre 5 y 10% se infectó con algún serotipo de alto riesgo por su potencial de malignidad.<sup>1</sup>

El cáncer cervicouterino es un gran problema de salud pública en los países en vías de industrialización. Durante la última década aumentó la investigación mundial en torno a la mejor comprensión de la historia natural de la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer cervicouterino. Los estudios al respecto incluyen la determinación de la prevalencia de la infección según genotipos y estudios de seguimiento de la asociación con diversos factores, como: comportamiento sexual, dieta, tabaquismo, genéticos e inmunosupresión. El objetivo de esta revisión es destacar los principales hallazgos biológicos, inmunológicos y epidemiológicos del uso de anticonceptivos orales y el cáncer cervicouterino.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado con base en la revisión de artículos de diferentes bases de datos (PubMed, SciElo y Artemisa). Con las palabras clave anticonceptivos orales y cáncer cervicouterino, se seleccionaron los artículos más relevantes en el tema y se sistematizó la información. No se tuvo como propósito realizar un metanálisis, puesto que éste requiere una metodología específica, no utilizada en esta investigación.

### Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino

El virus del papiloma humano es el agente causal necesario para el inicio del cáncer cervicouterino. Tiene más de 100 genotipos descritos y una docena de ellos representa más de 95% de los tipos virales asociados con el cáncer cervicouterino. Los serotipos 16,18 y 45 son los de mayor riesgo oncogénico.<sup>2,3</sup>

Algunos predisponentes importantes para la infección por virus del papiloma humano en mujeres son: edad, raza no blanca, alto consumo de bebidas alcohólicas, tabaquismo, inicio temprano de la vida sexual activa, varias parejas sexuales, cantidad de embarazos, traumatismo cervical durante el parto y uso de anticonceptivos orales.<sup>4,5,6</sup> En-

\* Dirección de Enfermedades crónicas y cáncer. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas.

\*\* Dirección de Epidemiología, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

Correspondencia: Dr. Vicente Madrid Marina. Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655, Santa María Ahuacatitlán, Cuernavaca 62508, Morelos, México. Correo electrónico: vmarina@insp.mx

Recibido: 3 de enero de 2011 Aceptado: 7 de julio de 2011

Este artículo debe citarse como: Castro-Romero JI, Hernández-Girón C, Madrid-Marina V. La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas. Ginecol Obstet Mex 2011;79(9):533-539.

seguida se muestran algunas de las evidencias biológicas (en modelos *in vitro* y animales) y epidemiológicas que apoyan la posible asociación del uso de anticonceptivos orales con el cáncer cervicouterino.

### **Evidencia biológica**

Las hormonas esteroides (estrógenos y progesterona), en su forma natural o sintética, son muy utilizadas en los esquemas de reproducción asistida, anticoncepción y como terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia. Estas hormonas desempeñan una función muy importante en diversos procesos biológicos: reproducción, diferenciación celular, desarrollo sexual, proliferación celular, apoptosis, inflamación, metabolismo, homeostasis y función cerebral. Y también se consideran agentes cancerígenos.<sup>7,8</sup>

El cáncer cervicouterino asociado con infección por el virus del papiloma humano ocurre con mayor frecuencia en la “zona de transformación”, donde las glándulas endocervicales de las células columnares epiteliales son sustituidas por células escamosas metaplásicas. Esta zona es compleja y dinámica. Puede afectarse por variables como: edad, estado hormonal, embarazo y paridad. El virus del papiloma humano muestra atracción por esta zona durante la infección y la enfermedad persistente.<sup>9</sup>

En la actualidad están en marcha estudios en modelos animales transgénicos dirigidos a comprender el papel de los estrógenos en esta zona de transformación celular. Desde hace varios años, los investigadores utilizan ratones transgénicos (K14-HPV16) que tienen las regiones larga y temprana completas del virus del papiloma humano fundida con el promotor de queratina-14 y que expresan los oncogenes virales en las células epiteliales escamosas basales, que demuestran que el tratamiento crónico con 17  $\beta$ -estradiol (0.1 mg/kg de peso) favorece la aparición de cáncer escamoso, principalmente en la vagina y el ectocérvix. El efecto depende de la dosis de hormona administrada; las dosis menores (0.05 mg por kg) favorecen la aparición de células neoplásicas en el sitio, que se restringe a la “zona de transformación cervical”.<sup>10,11</sup>

Brake y Lambert,<sup>7</sup> al estudiar un modelo de ratón transgénico K14E7 y hembras vírgenes con doble carga transgénica (K14E6/K14E7) y un grupo control no transgénico, demostraron que el 17  $\beta$ -estradiol contribuye al inicio, persistencia y progresión del cáncer cervicouterino. Esta conclusión surgió después de observar mayor aumento en el tamaño de los tumores en el grupo de

ratones transgénicos tratados durante nueve meses con 17  $\beta$ -estradiol, comparado con el grupo tratado durante seis meses. Este efecto pudo revertirse al suspender el tratamiento durante tres meses y se observó una reducción significativa en el tamaño y número de tumores. Estos resultados aportan evidencia biológica de la estrecha asociación entre el virus del papiloma humano y el estradiol en la génesis del cáncer cervicouterino.<sup>12,13</sup> Estos resultados no son del todo extrapolables a los humanos; sin embargo, abren la posibilidad de que la dependencia hormonal tumoral pueda existir en las mujeres que usan anticonceptivos hormonales.

¿Cuál es el mecanismo de esta interacción? Hasta ahora se han planteado diferentes propuestas; sin embargo, el mecanismo completo no ha sido dilucidado.

La infección por el virus del papiloma humano, por sí sola, no conduce al cáncer cervicouterino, y la expresión de las proteínas oncogénicas virales depende de otros cofactores endógenos-exógenos que le permiten ejercer su efecto para la formación de la neoplasia.

Una de las primeras evidencias al respecto fue la investigación de Strahle y colaboradores, que demostraron que una secuencia de ADN de 15 pares de bases era suficiente para activar la transcripción génica por glucocorticoides y progesterona.<sup>14</sup> Chan y su grupo identificaron una secuencia de nucleótidos específica para la unión de receptores a glucocorticoides (5'-AGAACANNNTGTTCT-3') dentro de la región reguladora del genoma del virus del papiloma humano serotipo 16, lo que sustenta la posibilidad de la influencia de los esteroides en la transcripción génica del virus. Hasta la fecha no se han encontrado las secuencias de nucleótidos de reconocimiento específico para estradiol.<sup>15</sup> Entonces ¿cómo entender que el estradiol puede asociarse con el cáncer cervicouterino?

Los estrógenos y la proteína E7 del serotipo 16 del virus del papiloma humano pueden inducir la actividad de la oncoproteína c-Jun y las proteínas de la familia API. En particular, la proteína E7 de los serotipos 16 y 18 aumenta la actividad transcripcional y las concentraciones de la oncoproteína c-Jun.<sup>16</sup> Por esto se plantea la hipótesis de que el estradiol, en cooperación con el virus del papiloma humano, puede activar genes de respuesta temprana como el c-Jun en las células infectadas, que forman dímeros con capacidad de unión específica a los sitios API dentro del genoma viral y aumentan la transcripción de las oncoproteínas virales E6 y E7. La región reguladora del virus

del papiloma humano contiene, al menos, tres elementos de este tipo que funcionan como potenciadores de la regulación transcripcional del virus.<sup>17</sup> Algunos autores demostraron que las proteínas E6, E7 y E2 tienen la capacidad de unirse a diferentes receptores nucleares y actúan como cofactores, lo que sugiere que existe un mecanismo de interacción entre las hormonas esteroides y el virus para la regulación de la carcinogénesis.<sup>18</sup> Díaz González y colaboradores identificaron que el 17  $\beta$ -estradiol y la progesterona aumentan las concentraciones de las proteínas E6 y E7 del serotipo 16 del virus del papiloma humano y la proliferación de células cervicales.<sup>19,20</sup>

En el caso de la progesterona, se propone que actúa al activar el mismo sitio que los glucocorticoides, aunque esto no está demostrado y es un tema que requiere investigarse debido a que existen estudios que demuestran que la progesterona aumenta la transcripción del gen que codifica para las proteínas oncogénicas E6/E7, en las células que contienen el ADN del serotipo 16 integrado (CaSki) y en las células transfectadas con ADN del serotipo 16.<sup>21,22,23</sup> Otro mecanismo descrito es la acción de las hormonas esteroides en genes asociados con la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Estas hormonas pueden inhibir la transactivación transcripcional de los genes involucrados en el arresto del ciclo celular y la apoptosis mediada por la fosfoproteína nuclear p53, involucrada en la regulación del ciclo celular con capacidad de unión a la oncoproteína E6.

La unión de las dos proteínas estimula la degradación de la proteína p53 por un sistema de proteasas dependiente de ubiquitina. Existe la hipótesis de que las hormonas esteroides aumentan la expresión de las proteínas E6 y E7 y favorecen la degradación de la proteína p53, lo que inhibe el proceso apoptótico y promueve la proliferación descontrolada de las células malignas; el mecanismo molecular por el que los esteroides actúan aún no se conoce por completo.<sup>24,25,26</sup> La pérdida de la función de la proteína p53 inducida por la proteína oncogénica E6, representa un importante elemento en la transformación celular inducida por la E6. Algunos estudios implican a otros blancos celulares para la E6. Entre ellos está el coactivador transcripcional CBP/300, el factor transcripcional c-myc, la proteína ligadora de calcio ERC55, el factor regulador de interferón IRF-3, la tirosina cinasa 2 (Tyk2) y la proteína pro-apoptótica (Bak).

Se propone que la capacidad de transformación celular de la proteína E6 y otros oncogenes virales depende de la

regulación o pérdida de ésta de otros mecanismos celulares involucrados. Kumar y colaboradores demostraron que la proteína E6 del virus del papiloma humano tiene la capacidad de unirse al coactivador humano hADA3 (human alteration/deficiency in activation 3), una proteína homóloga al coactivador transcripcional de levaduras (yADA3), lo que inactiva su función.<sup>27</sup>

La unión del hADA3 sólo se observa con la proteína E6 del virus de alto riesgo y no con la proteína E6 del virus de bajo riesgo (asociado con lesiones benignas), lo que indica que la unión es un elemento importante de la transformación oncogénica inducida por la E6.

Los estudios en levaduras demuestran que el complejo de proteínas ADA tiene un papel decisivo en el proceso de transactivación de algunos receptores hormonales específicos para glucocorticoides, ácido retinoico, estrógenos y hormona tiroidea. Acerca de los receptores para estrógenos, Meng y colaboradores<sup>28</sup> demostraron que la proteína hADA3 se une a los receptores de estrógenos  $\alpha$  y  $\beta$ , lo que funciona como un coactivador que se une al elemento de respuesta a estrógenos (ERE) dentro del promotor.

Estas evidencias demuestran la posible participación de este coactivador (hADA3) en las vías de activación del cáncer mediado por el virus del papiloma humano.

El análisis de estos hallazgos sugiere que en humanos, el complejo ADA puede estar inactivado por la oncoproteína E6 en mujeres infectadas, lo que altera su función transactivadora en los receptores esteroides y, como consecuencia, todos los procesos dependientes de estas hormonas, como la proliferación y diferenciación celular, que favorecen la permanencia y replicación del virus en las etapas iniciales de la infección.

Estos mismos autores demostraron que el coactivador hADA estabiliza a la proteína p53, *in vivo* e *in vitro*, y sirve como un coactivador de la transcripción de diversos promotores blanco, mediada por la p53. También está demostrado que la proteína E6 induce la degradación de la proteína p53 e inactiva su función. Las muestras mutantes de proteína E6 que fueron incapaces de inducir la degradación de la p53, también fueron incapaces de inducir la degradación de la hADA3. En estas muestras mutantes se observó que la transactivación y el arresto celular en G1, después del daño al ADN dependiente de la proteína p53 están inhibidos. Esto sugiere la existencia de otro mecanismo potencial por el que la proteína oncogénica E6 puede inhibir a la p53 y favorecer la carcinogénesis.

### Evidencia epidemiológica

El cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte en mujeres de todo el mundo. Se estiman alrededor de 500 mil casos nuevos y 235 mil defunciones por esta causa al año. Cerca de 80% de los casos nuevos ocurren en países en vías de industrialización; de esta proporción, 22% pertenecen a África, seguido por América Central y México, con 20%.<sup>10,29,30</sup> En América Latina y el Caribe se estiman 30,000 muertes anuales por esta causa.<sup>31</sup> En México, el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte en la población general y dentro de este grupo, el cáncer cervicouterino ocupa el tercer lugar como causa de defunción general y el primero en el sexo femenino. La tasa de incidencia del cáncer cervicouterino aumentó de 9.72 en 1975 a 42.9 en 1992, y a 48 casos por 100,000 mujeres en 2001.<sup>32</sup> La Secretaría de Salud del estado de Morelos reporta la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino más alta del país, con 40.1 casos por cada 100,000 personas.<sup>33,34</sup> La asociación del cáncer cervicouterino con el uso prolongado de anticonceptivos orales sigue siendo motivo de discusión. Diversos estudios epidemiológicos y biomédicos, que se iniciaron hace más de 15 años, apoyan la hipótesis de las hormonas esteroides como facilitadoras de la replicación y persistencia del virus del papiloma humano de alto riesgo.<sup>35,36</sup>

Estos estudios sostienen que para evaluar la asociación epidemiológica del uso de anticonceptivos orales con el cáncer cervicouterino es necesario considerar la proporción de mujeres usuarias, el tipo de hormona y el tiempo de uso. También deben incluirse otras variables de ajuste, como: edad, prevalencia de la infección, estadio de la infección y tipo de neoplasia.

Algunos estudios relacionados con el uso prolongado de anticonceptivos combinados muestran que el tiempo sí es un factor promotor que incrementa el riesgo de displasia y cáncer cervicouterino.<sup>37</sup> McFarlane-Anderson y colaboradores reportaron que el uso de anticonceptivos orales tiene una razón de momios de 1.92 (IC 95%: 1.1-3.3) para displasia cervical. Vessey y colaboradores reportaron un riesgo relativo de 6.01 (IC 95% 2.5-17.9) para el uso de anticonceptivos orales por más de 96 meses.<sup>38,39</sup> Se describen resultados muy similares en otros estudios con una asociación positiva entre el uso de anticonceptivos orales de larga duración (medroxiprogesterona de depósito) por más de cinco<sup>40</sup> o 10 años<sup>41</sup> con incremento del riesgo de cáncer cervicouterino (riesgo relativo: 2.2, IC 95%: 1.9-

2.4). Este riesgo aumenta de forma significativa en las mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (RR 2.5 IC 95%: 1.6-3.9).

Shapiro y colaboradores reportan un riesgo nulo al asociar anticonceptivos inyectables (acetato de medroxi-progesterona) con cáncer cervicouterino invasivo (RR 1.0; IC 95%: 0.8-1.3). También reportaron que la estratificación según el uso de anticonceptivos con ajuste por edad y grupo étnico, no muestra una tendencia de mayor riesgo ( $p < 0.05$ ), lo que sugiere que la aplicación de progesterona inyectable, sola o combinada (estrógenos-progestágenos) no incrementa significativamente el riesgo de cáncer.<sup>42</sup>

### CONCLUSIONES

Los resultados de este ensayo indican que los estudios epidemiológicos no muestran resultados convincentes acerca del uso de anticonceptivos como un factor de riesgo para cáncer cervicouterino, del que el agente causal en 99.7% de los casos es el virus del papiloma humano. Si bien existen evidencias biológicas en modelos *in vitro* y animales, estas no concuerdan con la evidencia epidemiológica, positiva o negativa, de la asociación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales e infección por virus del papiloma humano, displasia y cáncer cervicouterino, por lo que es necesario realizar estudios epidemiológicos que se enfoquen al análisis de la relación entre exposición, infección, persistencia y progresión a lesiones y la expresión de las proteínas oncogénicas E6 y E7, u otras involucradas en las vías de señalización de éstas.<sup>43</sup> El estilo de vida tiene una fuerte asociación con la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer cervicouterino con el uso de anticonceptivos orales; sin embargo, ambas apreciaciones siguen siendo motivo de discusión.<sup>44,45,46</sup>

### REFERENCIAS

1. Galloway D. Is vaccination against human papillomavirus a possibility? *Lancet* 1998;351(suppl III):22-24.
2. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
3. Muñoz N, Bosch X. Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud Pública Mex* 1997;39:274-282.
4. Ho G, Bierman R, Beardsley L, Chang C, Burk D. Natural history of cervical papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med* 1998;338:423-428.

5. Tchabo J, Brinton L, Copeland C, Epp J. Determinants of genital human papilloma-viruses infection in low-income women in Washington D.C. *Sex Trans Dis* 1993;20:279-285.
6. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah K, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-420.
7. Brake T, Lambert PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:2490-2495.
8. Bradlow HL, Sepkovic DW. Steroid as procarcinogenic agents. *Ann NY Acad Sci* 2004;1028:216-232.
9. Elson DA, Riley RR, Lacey A, Thordarson G, Talamantes F, et al. Sensitivity of the cervical transformation zone to estrogen-induced squamous carcinogenesis. *Cancer Res* 2000;60:1267-1275.
10. Arbeit JM, Hoesley PM, Hanaham D. Chronic estrogen induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in HPV16 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2930-2935.
11. Riley RR, Duensing S, Breake T, Munguer K, Lambert PF, et al. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Research* 2003;63:4862-4871.
12. Brake T, Lambert PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:2490-2495.
13. Delvene P, Herman L, Kholod N, Coberg JH, Herf M, et al. Role of hormone cofactors in the human papillomavirus-induced carcinogenesis of the uterine cervix. *Mol Cell Endocrinol* 2007;264:1-5.
14. Strahle U, Klock G, Schutz G. A DNA sequence of 15 base pairs is sufficient to mediate both glucocorticoid and progesterone induction of gene expression. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7871-7875.
15. Chan W, Klock G, Bernard H. Progesterone and glucocorticoid response elements occur in the long control regions of several human papillomaviruses involved in anogenital neoplasia. *J Virol* 1989;63:3261-3269.
16. Antinone MJ, Birrer MJ, Patel D, Nader L, McCance DJ. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J* 1996;15:1950-1960.
17. Chon T, Chan W, Bernard H. Transcriptional activation of human papillomavirus 16 by nuclear factor 1, AP1, steroid receptors and a possibly novel transcription factor, PVF: a model for the composition of genital papillomavirus enhancers. *Nucleic Acids Research* 1990;18:465-470.
18. Men-Hsun Wu, Yi-Hsin Chan J, Pei-Yao Liu, Shu-Ting Liu, Shih-Ming Huang. Human papillomavirus E2 protein associates with nuclear receptors to stimulate nuclear receptor-and E2-dependent transcriptional activations in human cervical carcinoma cells. *Int J Biochem & Cell Biol* 2007;39:413-425.
19. Díaz-González, Sacnité del Mar, Castro JI y Madrid-Marina V. Tesis de Maestría en Ciencias de la Salud Pública: Efecto del 17 $\beta$ -estradiol y progesterona en la proliferación de células cervicales y en la regulación de los oncogenes E6 y E7 del HPV-16. Instituto Nacional de Salud Pública. Junio 30, 2008.
20. Men-Hsun Wu, James Yi-Hsin Chan, Pei-Yao Liu, Shu Ting Liu, Shih-Ming Huang. Human papillomavirus E2 protein associates with nuclear receptors to stimulate nuclear receptor- and E2-dependent transcriptional activations in human cervical carcinoma cells. *Int. J Biochem* 8i *Cell Biol*, 2007; 39:413-425.
21. Chen YH, Huang LH, Chen TM. Differential effects of progestins and estrogens on long control regions of human papillomavirus types 16 and 18. *Biochem Biophysics Res Commun* 1996;224:651-659.
22. Mittal R, Tsutsumi K, Pater A, Pater MM. Human papillomavirus type 16 expression in cervical keratinocytes: role of progesterone and glucocorticoid hormones. *Obstet Gynecol* 1993;81:5-12.
23. Webster K, Taylor A, Gaston K. Oestrogen and progesterone increase the levels of apoptosis induced by the human papillomavirus type 16 E2 and E7 proteins. *J General Virol* 2000;82:201-213.
24. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:103-110.
25. Moodley M, Sewart S, Herrington CS, Chetty R, Pegoraro R. The interaction between steroid hormones, human papillomavirus type 16, E6 oncogene expression and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:834-842.
26. Shai A, Pitot HC, Lambert PF. P53 loss synergizes with estrogen and papillomavirus oncogenes to induce cervical and breast cancers. *Cancer Research* 2008;68:2622-2631.
27. Kumar A, Zhao Y, Meng G, Zeng M, et al. Human papillomavirus oncoprotein E6 inactivates the transcriptional coactivator ADA3. *Mol Cell Biol* 2002;22:5801-5812.
28. Meng G, Zhao Y, Nag A, Zeng M, et al. Human ADA3 binds to estrogen receptor (ER) and functions as a coactivator for ER-mediated transactivation. *J Biol Chem* 2004;279:54230-54240.
29. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S4-S7.
30. Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV in women with normal cytology. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-459.
31. Restrepo HE, González J, Roberts E, Litvak J. Epidemiología y control del cáncer del cuello uterino en América Latina y el Caribe. *Bol Of Sanit Panam* 1987;102:578-592.
32. SSA. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. Secretaría de Salud. México 2001: *Cancer Cervicouterino*. SSA, 2002.
33. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias en México, 1994.
34. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Prevención y Control del Cáncer Cervicouterino 1995-2000. México, 1995.
35. Bertram C. Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract* 2004;16:455-461.
36. McFarlane N, Bazuaye PE, Jackson MD, Smikle M, Fletcher HM. Cervical Dysplasia and cancer and the use of hormonal contraceptives in Jamaica. *BMC Women Health* 2008;30:8-9.
37. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptive and reproductive system cancer. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:199-208.

38. MacFarlane-Anderson N, Bazuaye P, Jackson M, Smikle M, Fletcher H. Cervical dysplasia and cancer and the use of hormonal contraceptives in Jamaican women. *BMC Women's Health* 2008;8:1-6.
39. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer: findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385-389.
40. Appleby P, Beral V, Berrington A, Colin D, Francheschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptive. *Lancet* 2007;370:1591-1592.
41. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-1092.
42. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Nelly JP, Cooper D, et al. Risk of invasive cancer of the cervix in relation to use of injectable progesterone contraceptives and combined estrogen/progesterone oral contraceptive. *Cancer Causes Control* 2003;14:485-495.
43. Green J, Berrington A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, et al. Human papilloma-virus infection and use of oral contraceptive. *Br J Cancer* 2003;88:1713-1720.
44. Juneja A, Sehgal A, Mitra AB, Pandey A. A survey on risk factors associated with cervical cancer. *Indian J Cancer* 2003;40:15-22.
45. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9:348-359.
46. Shields TS, Brinton LA, Burk RD, Wang SS, Weinstein SJ, et al. A case control study of risk factors for invasive cervical cancer among US women exposed to oncogenic types of HPV. *Cancer Epidemiol Bio Prev* 2004;13:1574-1582.

**Material y método.** En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos).