

## **Incidencia de los factores de riesgo en mujeres cubanas con diagnóstico de lesiones oncológicas de cérvix**

### **Incidence of risk factor in Cuban women diagnosed with cervical oncologic lesions**

**Grettell León Cruz<sup>I</sup>; Omar Bosques Diego<sup>II</sup>; Mario Silveira Pablos<sup>III</sup>; Ana Isabel de la Torre<sup>IV</sup>; Pilar Soto<sup>V</sup>; Beatriz Rodríguez<sup>VI</sup>**

<sup>I</sup> Máster en Bioquímica. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I Grado en Oncología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Oncología. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Obstetricia y Ginecología. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

<sup>V</sup> Especialista de I Grado en Inmunología. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>VI</sup> Técnico en Procesos Biológicos. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

Se estudió la incidencia de los principales factores de riesgo como: edad de inicio de las relaciones sexuales, promiscuidad, enfermedades de transmisión sexual y otros, en la aparición de lesiones neoplásicas de cuello uterino, iniciadas en mujeres infectadas por el virus del papiloma humano. Se incluyeron 230 mujeres; 93 con diagnóstico de neoplasias intraepiteliales (NIC) y 137 con carcinomas establecidos. Se halló un pico de incidencia entre 25 y 35 años, la edad de inicio de las relaciones sexuales y del primer embarazo fue 17 años, con 4 embarazos como promedio y que el 70 % tuvo al menos una interrupción. El número de parejas osciló de 1 a 8 compañeros. El método anticonceptivo de elección fue el de los intrauterinos. Todas las pacientes mostraron niveles elevados de hormonas sexuales, el aumento de progesterona fue paralelo al avance de la enfermedad. La incidencia de enfermedades de transmisión sexual resultó mayor en las pacientes con NIC,

igualmente estas fumaban más, pero consumían menos alcohol que aquellas con carcinomas establecidos. Se concluyó que los factores de riesgo podrían estar implicados en la progresión de lesiones iniciadas por la infección con el VPH.

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano (VPH), cáncer de cérvix, factores de riesgos.

---

## ABSTRACT

Authors studied incidence of main risk factors including age at first sexual intercourse, promiscuity, sexual communicable diseases, etc related to appearance of cervical neoplasia lesions present in women infected by human papilloma virus (HPV). Study included 230 women; 93 diagnosed with intra-epithelial neoplasia (IEN), and 137 with established carcinoma. We found a peak incidence between 25 and 35 years, the age at first sexual intercourse and of the first pregnancy was at 17 years old, with 4 pregnancies as average, and that 70 % has at least an interruption of them. Number of pairs fluctuated between one up to 8 partners. The contraceptive method chosen were the intrauterine ones. All patients showed high levels of sexual hormones, increase of progesterone was in parallel with the progression of disease. Incidence of sexual communicable diseases was higher in patients with IEN, they were strong smokers, but with a consumption lower than those with established carcinoma. We conclude that risk factors could be involved in progression of lesions started by HPV.

**Key words:** VPH, cancer of cervix, risk factors.

---

## INTRODUCCIÓN

En Cuba, a pesar de existir un programa de detección precoz, el cáncer de cérvix persiste como un problema de salud. En el año 2003, se diagnosticaron 1 512 casos nuevos, lo que representó una tasa de 26/100 000 hab. La mortalidad comprendió 412 casos con una tasa de 5,3/100 000 hab,<sup>1</sup> especialmente, en mujeres en edades entre los 40 y 50 años.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el principal factor de riesgo en el cáncer del cuello de útero es la infección por el virus del papiloma humano (VPH).<sup>2,3</sup> Sin embargo, a pesar de que el VPH ha sido detectado en el 80-90 % de las mujeres sexualmente activas, solo un pequeño porcentaje (10-30 %) de ellas progresan hacia lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma *in situ*.

Numerosos mecanismos han sido sugeridos para explicar la relación entre el riesgo de contraer cáncer y los diversos factores asociados con las relaciones sexuales. Dentro de los más importantes se encuentran la promiscuidad y su relación con la transmisión de otros agentes infecciosos,<sup>4,5</sup> así como los carcinógenos presentes en el semen masculino.<sup>6</sup> Otros factores en relación con los hábitos de vida incluyen la edad del inicio de las relaciones sexuales, el número de embarazos y el empleo de anticonceptivos orales por largos períodos.<sup>7,8</sup>

El objetivo de la presente investigación es el análisis de la incidencia de los factores de riesgo para la aparición de lesiones neoplásicas de cuello uterino y su influencia en la transición hacia la malignidad, de las lesiones iniciadas por el virus del papiloma humano.

## MÉTODOS

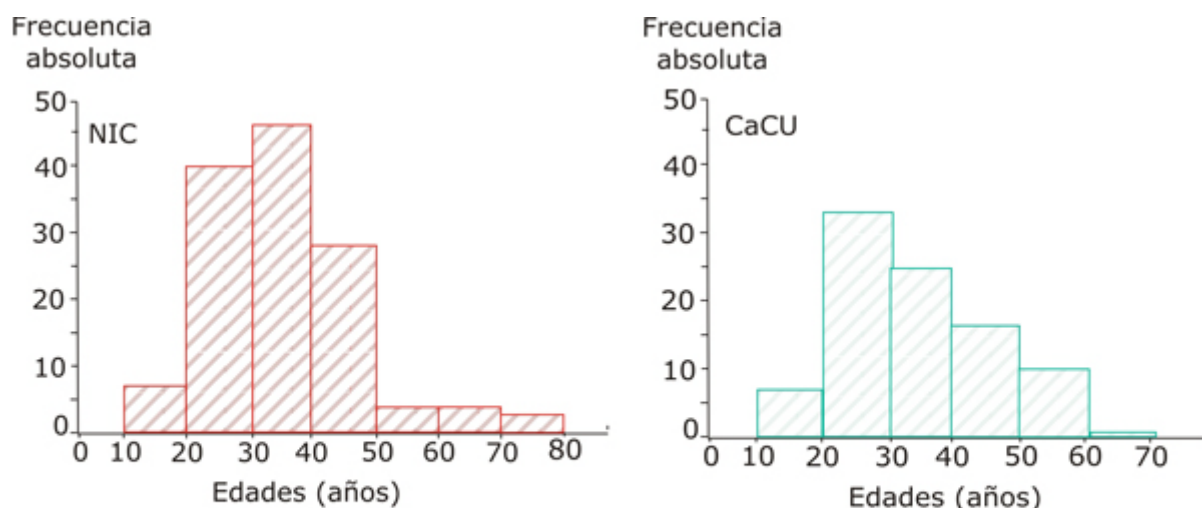
En este estudio se incluyeron 230 pacientes en edades comprendidas entre los 15 y 75 años, atendidas en el Servicio de Ginecología del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y en el Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro", en el período comprendido entre los años 2002 y 2005, donde se les diagnosticaron lesiones histológicamente confirmadas de neoplasias intraepiteliales (NIC) y carcinomas establecidos de cuello uterino (CaCU), según la clasificación de la FIGO para el cáncer cérvico-uterino,<sup>9</sup> año 1996.

A todas se les realizaron entrevistas personales y la información fue registrada en un Modelo de Recogida de Datos, con un diseño adecuado que permitió valorar la influencia de la edad de primera menstruación e inicio de la actividad sexual, historia de enfermedades de transmisión sexual, el número de parejas sexuales, la cantidad de embarazos a término e interrumpidos, el uso de anticonceptivos, el hábito de fumar y el consumo de bebidas alcohólicas, además del padecimiento de otras enfermedades.

Para el análisis estadístico y la comparación entre los grupos de estudio se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, debido a la no distribución normal de las variables, con un nivel de significación de 95 %.

## RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 93 pacientes con diagnóstico de NIC (39 NIC I, 32 NIC II, 22 NIC III) y por 137 con CaCU (23 *in situ*, 42 con carcinoma en etapa I, 48 en etapa II y 24 en etapa III). En ambos grupos, las edades más frecuentes estuvieron entre los 25 y 35 años ([fig.](#)).



**Fig.** Edades de las pacientes diagnosticadas con NIC y CaCU . Dato reportado en frecuencias.

La edad de la primera menstruación fue de 12 años ( $DE \pm 1,46$ ), la edad de inicio de las relaciones sexuales fue de 17 años ( $DE \pm 2,28$ ) y el número de parejas sexuales se comportó en un rango de frecuencias entre 1 y 8. Asimismo, la edad del primer embarazo fue de 17 años ( $DE \pm 2,28$ ) y la cantidad de embarazos fue de 4 como promedio; el 70 % de todas las pacientes tuvieron, al menos, una interrupción del embarazo. La incidencia de enfermedades de transmisión sexual mostró ser mayor en las pacientes con NIC comparada con la del grupo de CaCU (16,51 % vs. 8 %).

Todas las pacientes mostraron niveles elevados de hormonas sexuales, estrógenos y progesterona en suero, comparados con los valores presentados por los controles. Específicamente, los valores de progesterona aumentaron paralelo al avance de la enfermedad ( $p= 0,014$ ), como se observa en la [tabla 1](#). En las mujeres estudiadas, los métodos anticonceptivos más empleados fueron los dispositivos intrauterinos ([tabla 2](#)).

**Tabla 1.** Niveles de progesterona y estrógeno por estadio

	Progesterona	Estrógeno
Controles	2,00 - 10,15	25,00 - 50,00
NIC I	10,09 $\pm$ 2,62	55,69 $\pm$ 12,50
NIC II	31,28 $\pm$ 13,11	57,34 $\pm$ 12,50
NIC III	44,23 $\pm$ 3,89	65,045 $\pm$ 11,50
<i>In situ</i>	36,20 $\pm$ 5,63	60,77 $\pm$ 7,38

Datos reportados en  $\mu\text{U/mL} \pm DE$  e intervalo de confianza,  $n= 230$ .

**Tabla 2.** Método anticonceptivo utilizado por las pacientes

Método anticonceptivo	NIC		CaCU		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Condón	9	(9,7)	5	(3,6)	14	(6,1)
DIU	40	(43,0)	57	(41,6)	97	(42,1)
Píldoras	20	(21,5)	16	(11,6)	36	(15,6)
Ninguno	40	(58)	43	(55)	83	(36,0)

N: Número de pacientes.

Datos reportados en frecuencias y porcentaje del total, n= 23

Las pacientes con diagnóstico de NIC consumían más alcohol y fumaban menos que las de CaCU, con un tiempo de exposición para ambos grupos mayor de 10 años. En conjunto, el 29,8 % de todas las pacientes fumaban y consumían alcohol ([tabla 3](#)).

**Tabla 3.** Consumo de tabaco y alcohol y asociación entre ambos

	NIC		CaCU		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Tabaco	17	(18,30)	30	(21,89)	47	(20,5)
Alcohol	16	(17,20)	18	(13,14)	34	(14,8)
Tabaco-alcohol					14	29,8 %

N: Número de pacientes.

Datos reportados en frecuencias y porcentaje del total, n= 230.

Un hallazgo interesante en esta investigación resultó la cifra de mujeres asmáticas, al ser evaluadas otras enfermedades concurrentes. En todas las lesiones patológicas del cuello del útero, independientemente del estadio, el porcentaje de mujeres asmáticas fue superior al 50 % ([tabla 4](#)).

**Tabla 4.** Cantidad de pacientes asmáticas por estadios

Estadios	Pacientes con otras enfermedades	Pacientes asmáticas	Pacientes asmáticas por estadios	Total de pacientes asmáticas (n= 97)
NIC I	27	16	(59,3)	(16,5)
NIC II	20	13	(65,0)	(13,4)
NIC III	15	10	(66,7)	(10,3)
IN SITU	15	12	(80,0)	(12,4)
I	26	14	(53,8)	(14,4)
II	23	19	(82,6)	(19,6)
III	17	13	(76,5)	(13,4)
Total	143	97	(67,8)	(100)

( ) Datos reportados en porcentaje. n= 230.

## DISCUSIÓN

Los datos más actualizados del Registro Nacional de Cáncer en el año 2003, muestran que la mayor incidencia de cáncer cérvico-uterino se reporta entre los 40 y 50 años de edad, sin embargo, según los resultados las lesiones aparecen y, quizás progresan a estadios avanzados, a edades más tempranas (25-35 años).

La aparición de esta afección en edades tempranas de la vida podría estar relacionada con factores asociados al desarrollo de cambios epiteliales en la línea escamo-columnar. En esta zona se unen el epitelio escamoso poliestratificado pavimentoso del exocérnix y el epitelio glandular cilíndrico del endocérnix. En las mujeres jóvenes (menores de 24 años) esta zona aún no está definida y son más susceptibles a la acción de los factores de riesgo relacionados con la conducta sexual. Es generalmente aceptado que entre estos se encuentran: el inicio precoz de las relaciones sexuales, la promiscuidad y, en menor medida, el uso de dispositivos intrauterinos como el método anticonceptivo y el número de embarazos e interrupciones. Estos factores de riesgo, inducen traumatismos celulares o procesos inflamatorios crónicos que participan como cofactores moleculares de promoción tumoral durante la carcinogénesis. Las relaciones sexuales múltiples posibilitan que la mujer contraiga agentes infecciosos. La edad y el incremento en el número de parejas sexuales están asociados con la posibilidad de reinfecciones. En nuestras pacientes, el número de parejas sexuales se comportó en un rango de frecuencias entre 1 y 8. Si bien este dato no puede ser corroborado ya que la información fue obtenida por medio de las entrevistas personales, ni calificado como sinónimo de promiscuidad, sí puede ser asociado con la incidencia de infecciones genitales y sus consecuencias en la progresión de lesiones preneoplásicas.<sup>10</sup>

Con la implantación fetal, el balance hormonal varía, se acelera la progresión de las lesiones iniciadas y el epitelio cervical se torna más susceptible a la acción de otros agentes transformantes.<sup>11,12</sup>

En nuestra serie, el 70 % de todas las pacientes tuvieron, al menos, una interrupción del embarazo, factor relacionado con la posibilidad de erosión del epitelio del cuello del útero y, como se mencionó en el acápite de antecedentes, el epitelio erosionado puede ser la puerta de entrada del VPH.<sup>13</sup>

Entre los cofactores involucrados en la transformación maligna de las células infectadas por el VPH están las hormonas sexuales. Estas hormonas pueden facilitar la carcinogénesis por diferentes mecanismos, incluyendo la inducción de metaplasias escamosas en la zona de transformación del cérvix, la expresión de determinados genes virales y la alteración del microambiente inmune local.<sup>7</sup> En nuestro estudio, todas las pacientes mostraron niveles elevados de hormonas sexuales (estrógeno y progesterona) en suero, comparados con los valores controles, no sesgados por el consumo exógeno aportado por los anticonceptivos orales, porque, como se muestra en la tabla 2, solo el 21,50 % de las pacientes diagnosticadas con NIC y el 11,68 % de las CaCU consumían anticonceptivos orales. Estos resultados nos sugieren que el aumento de los niveles hormonales observados no estaba asociado al consumo de los anticonceptivos orales. Una posible explicación a este hallazgo podría estar relacionada con la infección viral.

*Moodley*, en el 2004<sup>12</sup> y, posteriormente, *Delvenne* en el 2007,<sup>7</sup> demostraron que en el ADN del VPH existen regiones de reconocimiento a hormonas que aumentan la expresión de los genes que codifican para las proteínas oncogénicas virales E6 y E7 las cuales actúan sobre determinados genes de la célula huésped involucrados en la regulación del ciclo celular y del programa de muerte por apoptosis, lo que se traduce en el crecimiento del epitelio cervical.<sup>14</sup> Por estas razones, pudiéramos interpretar estos valores como un posible mecanismo de evasión desarrollado por el VPH que contribuye a la progresión de las lesiones.

En las mujeres estudiadas, el método anticonceptivo más empleado fue el DIU. Si consideramos el hecho de que el proceder para colocarlos puede provocar erosión en el cuello del útero y posibles procesos inflamatorios, entonces este factor podría contribuir a iniciar o potenciar el desarrollo de lesiones infectadas por el VPH.

Aunque actualmente se le atribuye una moderada importancia al consumo de tabaco y alcohol, se acepta que, si se agrega a otros factores, aumenta el riesgo de persistencia y progresión de las lesiones VPH+.<sup>3</sup> En nuestro estudio, las pacientes con diagnóstico de NIC fumaban menos que las de CaCU con un tiempo de exposición para ambos grupos mayor de 10 años, contrario al hábito de consumir alcohol, donde las menores cifras se reportaron en el grupo de CaCU (18,30 vs. 21,89 % y 17,20 vs. 13,14 %, respectivamente). Se ha demostrado que la exposición a determinadas concentraciones de nicotina por un tiempo prolongado, al llegar al epitelio cervical transportadas por el sistema circulatorio, potencia la proliferación celular por contribuir a la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R).<sup>15</sup> Por su parte, el alcohol produce determinadas sustancias que actúan como oxidantes, elementos cuya acción constituye un mecanismo importante en la inducción de transformaciones malignas celulares.<sup>10</sup>

La cifra de mujeres que padecían de asma en nuestro estudio fue elevada. La incidencia de esta afección en la población femenina cubana, según anuario estadístico del año 2005, elaborado por la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadística del MINSAP, es de 90,2/1 000 hab, por lo que estos resultados pudieran sugerir la posibilidad de que exista alguna relación con los mecanismos de acción o con los componentes sistémicos en ambas enfermedades por estar asociadas a tejidos mucosales y a la relación de esta afección con patrones Th2 de respuesta.<sup>16</sup> Este resultado justificaría, en un estudio posterior, profundizar si existe

relación con esta enfermedad, ya sea desde el punto de vista clínico, epidemiológico o terapéutico.

En general, teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados a la aparición de lesiones precursoras en el cuello del útero, nuestros resultados confirman el papel de estos, como cofactores que potencian la progresión de los cambios neoplásicos en las células, iniciados por la infección por el VPH.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadística. Anuario Estadístico de Salud Pública 2004. La Habana. Ministerio de Salud Pública.; 2005. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/temas.php?idv=3264>
2. Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 225-8.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz NC, Meijer JLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.
4. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HI infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2000; 83(11): 1565-72.
5. Juneja A, Sehgal A, Mitra AB, Pandey A. A survey on risk factors associated with cervical cancer. *Indian J Cancer.* 2003 Jan-Mar; 40(1): 15-22.
6. Adami HO, Trichopoulos D. Cervical cancer and the elusive male factor. *Lancet.* 2002 Mar 30; 359(9312): 1093-101.
7. Delvenne P, Herman L, Kholod N, Caberg JH, Herf N, Hubert P. Role of hormone cofactors in the human papillomavirus-induced carcinogenesis of the uterine cervix. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 264(1-2): 1-5.
8. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer?. *Nat Rev Cancer* 2006 Oct; 6(10): 753-63.
9. Lester SC. Gynaecologic and perinatal pathology. En: *Manual of Surgical Pathology.* 2da. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 431-2.
10. Bosch FX, Santos C, Ferreccio C. Los virus del papiloma y cáncer. *Prevención del cáncer: estrategias basadas en la evidencia. Infecciones. Guía de la UICC para América Latina* 2005; 209-11.
11. Edward SP, Pondichery G, Satyaswaroop and Rodrigue M. Hormonal interaction in gynecologic malignancies. En: Hoskins WJ, Pérez CA, Young RC. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology.* 3ra. ed. Lippincott: Williams and Wilkins; 2000. p. 199-224.
12. Moodley J. Combined oral contraceptive and cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004 Feb; 16(1): 27-9.



13. Likes WM, Itano J. Human papilloma Virus and cervical cancer: novel disease. Clin J Oncol Nurs. 2003 May-Jun; 7(3):271-6.
14. Ledwaba T, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Molecular genetic of human cervical cancer: apoptotic cascade. Biol Chem. 2004 Aug; 385(8):671-82.
15. Scott ME, Ma Y, Farhat S, Shiboski S, Moscicki AB. Covariants of cervical cytokines mRNA expression by real time PCR in adolescents and young women; effects of Clamydia trachomatis infection, hormonal contraception and smoking. J Clin Immunol. 2006 May; 26(3):222-32.
16. Lindelof B, Granath F, Tenggvall Linder M, Ekbohm A. Allergy and cancer. Allergy. 2005 sep; 60(9):1116-20.

Recibido: 7 de enero de 2007.

Aprobado: 18 de febrero de 2009.

Dra. *Grettell León Cruz*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, calle 29 y E, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.