



Medicent Electrón 2024;28:e4075

ISSN 1029-3043

Artículo Original

Factores genéticos y ambientales en el desarrollo de lesiones intraepiteliales en cuello uterino

Genetic and environmental factors in the development of cervical
intraepithelial lesions

Danay Heredia Ruiz^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1985-6912>

Douglas Fernández Caraballo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7206-6832>

Manuela Herrera Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6556-2771>

Lázara Gladys López Ocampo² <https://orcid.org/0000-0001-9198-5156>

Lilian Artilés López¹ <https://orcid.org/0000-0001-8341-189X>

Mayelin Rojas Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-2914-9496>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

²Policlínico «Chiqui Gómez Lubián». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: danayhr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las lesiones en el cuello uterino son producto, en su mayoría, del virus del papiloma humano. No obstante, otros factores de riesgo podrían



incrementar la persistencia de la infección y la progresión de las lesiones de premalignas a malignas.

Objetivo: Determinar la asociación de factores genéticos y ambientales con el desarrollo de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado en el cuello uterino.

Métodos: Fueron estudiadas 213 mujeres, procedentes de la consulta de Ginecología del Policlínico «Chiqui Gómez Lubián» de Santa Clara, Cuba. Se conformaron 3 grupos: el primero incluyó 99 pacientes diagnosticadas con lesiones intraepiteliales de bajo grado; el segundo, 54 con lesiones intraepiteliales de alto grado; y el tercero, 60 con citología negativa como resultado del control. Se aplicó, en el total de mujeres, un cuestionario que incluyó información personal, una detallada indagación acerca de los antecedentes médicos personales y familiares, estilos de vida y exposiciones previas. Los datos se procesaron mediante los programas SPSS 20 y Epi Info 7; se realizó un análisis de distribución de frecuencias absolutas y relativas, así como estudios de asociación bivariados y multivariados entre los grupos.

Resultados: Se comprobó la existencia, en los dos grupos positivos, de asociación significativa respecto a: antecedentes de cáncer uterino en familiares de primer grado, exposición al humo de tabaco, enfermedades benignas previas en cérvix y conducta sexual de riesgo.

Conclusiones: La presencia del virus del papiloma y de factores de riesgo concomitantes, contribuyen de manera significativa al desarrollo y progresión de lesiones cérvico-uterinas.

DeCS: factores de riesgo, virus de papiloma humano, lesiones cérvico-uterinas.

ABSTRACT

Introduction: cervical lesions are mostly caused by the human papillomavirus. However, other risk factors could increase the persistence of infection and the progression of lesions from premalignant to malignant.



Objective: to determine the association of genetic and environmental factors with the development of low- and high- grade cervical intraepithelial lesions.

Methods: a number of 213 women seen in the Gynecology consultation at “Chiqui Gómez Lubián” Polyclinic from Santa Clara, Cuba were studied. Three groups were formed: the first one included 99 patients diagnosed with low-grade intraepithelial lesions; 54 patients with high-grade intraepithelial lesions in the second one and 60 with negative cytology as a result of the control made up the third one. A questionnaire including their personal information, a detailed inquiry about personal and family medical history, lifestyles and previous exposures was applied to all women. Data were processed using the SPSS 20 and Epi Info 7 statistical softwares; an analysis of the distribution of absolute and relative frequencies was carried out, as well as bivariate and multivariate association studies among the groups.

Results: the existence of a significant association in the two positive groups was confirmed with respect to history of uterine cancer in first-degree relatives, exposure to tobacco smoke, previous benign cervical diseases and risky sexual behaviour.

Conclusions: the presence of papillomavirus and concomitant risk factors contribute significantly to the development and progression of cervical uterine lesions.

MeSH: risk factors, human papillomavirus, cervical-uterine lesions.

Recibido: 13/07/2023

Aprobado: 20/12/2023



INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) se considera la cuarta neoplasia más común en las mujeres a nivel global y es causa importante de morbi-mortalidad. Según la OMS, la incidencia en 2020 fue de 604 000 nuevos casos y fallecieron 342 000 mujeres en todo el mundo. Alrededor del 90 % de estos casos provienen de países de bajos y medianos ingresos, cuya población incluida en el tamizaje precoz y la prevención (vacunación) aún es baja.⁽¹⁾ En Cuba, a pesar de estar implementado el Programa de Detección Precoz, el CCU ocupa el quinto lugar y cada año fallecen más de 500 mujeres, por lo que continúa siendo un importante problema de salud.⁽²⁾

Las lesiones en el cuello uterino se presentan con mayor frecuencia en las mujeres adultas jóvenes; y son producidas, en más del 95 % de los casos, por la infección provocada por el virus del papiloma humano (VPH).^(1,3) Este, por lo general, se transmite por contacto piel a piel durante las relaciones sexuales desprotegidas, la mayoría de las veces al comienzo de la sexualidad. Se considera en la actualidad la principal infección de transmisión sexual (ITS) en hombres y mujeres.^(4,5)

El progreso de las lesiones de premalignas a malignas depende del tipo de virus que afecta la mucosa (oncogénico o no), de la persistencia y carga viral y de la inmuno-competencia para resolver la infección.⁽³⁾ Aunque el virus es la causa necesaria para que ocurra la lesión, no todas las mujeres enferman; lo cual podría deberse a factores genéticos y/o ambientales que se adicionan e incrementan el riesgo a padecerla.^(5,6)

Por tales razones, el objetivo del presente estudio es determinar la asociación de factores de riesgo genéticos y ambientales en mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado en cuello uterino.



MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal desde la perspectiva epidemiológica, con diseño de casos y controles, en el laboratorio de Química Sanguínea de la Unidad de Investigaciones Biomédicas, perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. La selección de los pacientes se llevó a cabo en la consulta de Ginecología (Patología de cuello) del Policlínico «Chiqui Gómez Lubián» de Santa Clara, provincia Villa Clara, durante los años 2018-2021.

Se estudiaron, en total, 213 mujeres entre 20 y 65 años, que dieron su consentimiento para participar en la investigación. Estas fueron seleccionadas según criterios de inclusión y exclusión. Se conformaron tres grupos: el primero, constituido por 99 mujeres diagnosticadas con lesiones intraepiteliales de bajo grado, que incluyó casos VPH positivos y/o neoplasia intraepitelial cervical grado I; el segundo, por 54 mujeres positivas a lesiones intraepiteliales de alto grado, que incluyó casos con neoplasias grado II, III o carcinoma *in situ*; y el tercero, con 60 mujeres supuestamente sanas tomadas como control. El diagnóstico en los tres grupos se confirmó por cito-histología, colposcopia, biopsia o análisis del genotipo del virus.

Al total de mujeres seleccionadas se les aplicó, como instrumento, un cuestionario validado por expertos; que incluyó información personal, antecedentes médicos personales y familiares, estilos de vida y exposiciones previas. Además, se recopilaban datos del diagnóstico mediante revisión de historias clínicas, tarjetas de citología orgánica, biopsias y complementarios de laboratorio.

Operacionalización de variables:

- Edad de debut: años cumplidos al momento del diagnóstico de la enfermedad.
- Factores genéticos: incluyeron el genotipo del VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), confirmado en un grupo de mujeres con lesiones de bajo y alto grado y el supuesto virus positivo en los demás casos, como reporta la



literatura; antecedentes familiares de CCU, de otro cáncer ginecológico (endometrio, ovario o mama) u otro tipo de cáncer de cualquier localización, en familiares de primero, segundo o tercer grado de parentesco. La presencia se definió: Sí o No.

- Factores ambientales: exposición, al menos durante dos años, al humo de tabaco (fumador activo: cinco o más cigarrillos diarios, fumador pasivo: exposición en residencia o trabajo); a bebidas alcohólicas (cerveza, ron, vinos o licores: dos copas o más a la semana); a manipulación de sustancias tóxicas (derivados de petróleo, pesticidas u otros teratógenos); a gases producidos por combustión (humo de carros, industrias, fábricas) o quema (leña, carbón, paja, desechos sólidos), en zona de trabajo o residencia; y a rayos X. La exposición se consideró riesgo y se definió: Sí o No.
- Factores relacionados con el estilo de vida sexual: sexualidad precoz (inicio de las relaciones sexuales antes de los 18 años); múltiples parejas sexuales (número de parejas mayor o igual a cuatro); multigestación (tres o más embarazos); interrupciones (tres o más abortos); parto temprano (antes de los 20 años); multiparidad (tres o más hijos); anticonceptivos orales (consumo más de dos años); no uso de preservativos; infecciones de transmisión sexual previas (VPH, chlamydia, sífilis, gonorrea, gardenella, entre otras); enfermedades benignas del cérvix (desgarros, laceraciones, cervicitis, miomas). Se consideró riesgo cuando estuvo presente y se definió cada aspecto: Sí o No.

Se realizaron análisis de distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se efectuó un estudio de asociación bivariado clásico y se consideraron los diferentes tipos de lesiones respecto al control, para comprobar si existían diferencias significativas ($p < 0,05$) o muy significativas ($p < 0,01$). Como medida de magnitud de asociación, se empleó la prueba de ji cuadrado (X^2) o la prueba de probabilidad exacta de Fisher. Se calculó la razón de productos cruzados o razón



de riesgos (OR: *odds ratio*) y un intervalo de confianza (IC) al 95 %. Se realizó, además, un análisis multivariado mediante regresión logística binaria (método de introducir), con significación estadística del 95 %; para ello, se tuvieron en cuenta las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité científico y el comité de ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas y del municipio Santa Clara; siguiendo los preceptos éticos establecidos en la declaración de Helsinki⁽⁷⁾ para las investigaciones biomédicas en humanos.

RESULTADOS

La edad promedio del total de mujeres estudiadas fue de 41,70 años. El grupo de casos presentó una media de 44,62 años; mientras que en el grupo control, fue de 43,98 años. (Tabla 1)

Tabla 1. Rango de edad en mujeres con lesiones intraepiteliales en cuello uterino.

Rango de edad (años)	LIEBG No (%)	LIEAG No (%)	Control No (%)	Total
20 - 30	18 (18,2)	10 (18,5)	8 (13,3)	36
31 - 40	30 (30,3)	18 (33,3)	15 (25,0)	63
41 - 50	30 (30,3)	14 (25,9)	17 (28,3)	61
51 - 60	20 (20,2)	11 (20,4)	15 (25,0)	46
61 y más	1 (1,0)	1 (1,8)	5 (8,3)	7
Total	99	54	60	213

LIEBG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, LIEAG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Gra
Fuente: Cuestionario

Se constató que las lesiones de bajo y alto grado presentan una incidencia similar en cada rango de edad; la mayor frecuencia de las mismas, se observó en la tercera y cuarta década de la vida.

El estudio molecular del VPH no está contemplado, hasta la fecha, en el programa nacional de detección precoz de CCU; se realiza en muestras de población con fines investigativos. En la provincia de Villa Clara, en el 2020, se realizó el análisis



del genotipo del VPH-AR; con lo cual se confirmó que el 54,54 % de los casos con lesiones de bajo grado y el 18,5 % con lesiones de alto grado, eran positivos. En el grupo control se confirmó que el 46,6 % de las mujeres eran negativas a VPH-AR. El factor genético que se asoció de manera significativa a este tipo de lesión, fue el antecedente de CCU en familiares de primer grado.

En el caso de las mujeres afectadas con lesiones de bajo grado, los factores ambientales predominantes fueron la exposición pasiva al humo de cigarrillo (45 %) y los hábitos alcohólicos (18 %). Los factores gineco-obstétricos y relacionados con el comportamiento sexual, asociados de manera significativa, resultaron ser: la sexualidad precoz (71 %), múltiples parejas sexuales, el parto temprano, el no uso de preservativos (72 %), ITS previas y antecedentes de enfermedad benigna del cérvix. (Tablas 2 y 3).



Tabla 2. Factores de riesgo genéticos y ambientales en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en cuello uterino.

Factores de riesgo	Controles (n= 60)		X ² de Pearson c (*TE Fisher)		OR		V de Cramer
	N	%	Valor	Signif	Valor	CI al 95%	Valor
Cáncer de útero en familiares de I Grado	1	1,70		0,018*	8,91	1,13 - 70,02	0,196
Cáncer de útero en familiares de II o III Grado	4	6,70		0,089*	2,90	0,92 - 9,08	0,150
Otro cáncer ginecológico en familiares de I Grado	2	3,30		0,711*	1,87	0,36 - 9,58	0,060
Otro cáncer ginecológico en familiares de II o III Grado	7	11,70	0,56	0,453	0,66	0,22 - 1,93	0,059
Otro tipo de cáncer en familiares de I Grado	6	10,00	0,16	0,682	1,24	0,44 - 3,50	0,032
Otro tipo de cáncer en familiares de II o III Grado	18	30,00	0,09	0,760	1,11	0,55 - 2,23	0,024
Fumador activo	1	1,70		0,155*	5,18	0,63 - 42,54	0,135
Fumador pasivo	12	20,00	10,52	0,001	3,33	1,58 - 7,02	0,257
Hábitos alcohólicos	2	3,30		0,006*	6,44	1,43 - 28,86	0,217
Exposición a sustancias húmicas en ámbito laboral	23	38,30	1,38	0,239	0,66	0,33 - 1,31	0,093
Exposición a tóxicos ambientales en ámbito laboral	21	35,00	2,76	0,096	1,74	0,90 - 3,38	0,132
Exposición a tóxicos ambientales en lugar de residencia	12	20,00	1,06	0,302	1,50	0,69 - 3,24	0,082
Exposición a Rx	5	8,30		0,528	0,59	0,11 - 3,04	0,118

LIEBG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, *Test exacto de Fisher p<0,05
Fuente: Cuestionario



Tabla 3. Factores de riesgo gineco-obstétricos y de estilo de vida sexual en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en cuello uterino.

Factores de riesgo	LIEBG (n= 99)		Controles (n= 60)		X ² de Pearson c (*TE Fisher)		OR		V de Crame
	N	%	N	%	Valor	Signif.	Valor	CI al 95%	Valor
Riesgo obstétricos y estilos de vida sexual									
Sexualidad precoz	71	71,70	20	33,30	22,48	0,0001	5,07	2,53 - 10,13	0,376
Múltiples parejas sexuales	60	60,60	14	23,30	20,86	0,0001	5,05	2,45 - 10,40	0,362
Multigestación	54	54,50	25	41,70	2,47	0,115	1,68	0,87 - 3,21	0,125
Interrupciones	20	20,20	10	16,70	0,30	0,581	1,26	0,54 - 2,92	0,044
Parto temprano	23	23,20	2	3,30		0,002*	8,77	1,98 - 38,73	0,265
Multiparidad	8	8,10	2	3,30		0,322*	2,54	0,52 - 12,42	0,095
Anticonceptivos orales	64	64,60	33	55,00	1,46	0,227	1,49	0,77 - 2,87	0,112
No uso de preservativo	72	72,70	34	56,70	4,33	0,037	2,03	1,03 - 4,00	0,165
ITS previas	56	56,60	2	3,30		0,0001*	37,76	8,73 - 163,36	0,536
Enfermedad benigna del cérvix	37	37,40	8	13,30	10,64	0,001	3,87	1,66 - 9,06	0,259

LIEBG: Lesión Intraepitelial de Bajo Grado, *Test exacto de Fisher p<0,05
Fuente: Cuestionario

Con respecto a las mujeres que presentan lesiones de alto grado, existen factores similares a los del grupo anterior. El antecedente de CCU en familiares de primer grado, fue el factor genético predominante. Los factores ambientales significativos fueron el hábito de fumar y la exposición pasiva al humo de tabaco, en un 24 % y 37 % respectivamente. Los factores gineco-obstétricos y de estilo de vida sexual que mostraron asociación significativa fueron la sexualidad precoz, las múltiples parejas sexuales, observado en el 64 % de estas mujeres (ambas variables), el parto temprano, el no uso de preservativos (79 %), ITS previas y antecedentes de enfermedad benigna del cérvix (30 %). (Tablas 4 y 5)



Tabla 4. Factores de riesgo genéticos y ambientales en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en cuello uterino.

Factores de riesgo	LIEAG (n= 54)		Controles (n= 60)		X ² de Pearson o (*TE Fisher)		OR		V de Cramer
	N	%	N	%	Valor	Signif.	Valor	CI al 95%	Valor
Riesgos genéticos									
Cáncer de útero en familiares de I Grado	7	13,00	1	1,70		0,026*	8,78	1,04 - 73,94	0,221
Cáncer de útero en familiares de II o III Grado	8	14,80	4	6,70		0,223*	2,435	0,68 - 8,60	0,133
Otro cáncer ginecológico en familiares de I Grado	2	3,70	2	3,30		1,000*	1,11	0,15 - 8,20	0,010
Otro cáncer ginecológico en familiares de II o III Grado	9	16,70	7	11,70	0,589	0,443	1,51	0,52 - 4,39	0,072
Otro tipo de cáncer en familiares de I Grado	8	14,80	6	10,00	0,612	0,434	1,56	0,50 - 4,84	0,073
Otro tipo de cáncer en familiares de II o III Grado	15	27,80	18	30,00	0,068	0,794	0,89	0,398 - 2,022	0,024
Riesgos ambientales									
Fumador activo	13	24,10	1	1,70		0,0001*	18,70	2,35 - 148,64	0,341
Fumador pasivo	20	37,00	12	20,00	4,086	0,043	2,35	1,01 - 5,44	0,189
Hábitos alcohólicos	7	13,00	2	3,30		0,082*	4,31	0,85 - 21,77	0,178
Exposición a sustancias húmicas en ámbito laboral	13	24,10	23	38,30	2,675	0,102	0,51	0,22 - 1,14	0,153
Exposición a tóxicos ambientales en ámbito laboral	25	46,30	21	35,00	1,507	0,220	1,60	0,75 - 3,40	0,115
Exposición a tóxicos ambientales en lugar de residencia	19	35,20	12	20,00	3,310	0,069	2,17	0,93 - 5,04	0,170
Exposición a Rx	2	3,70	5	8,30		0,443*	0,42	0,07 - 2,27	0,096

LIEAG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, *Test exacto de Fisher p<0,05

Fuente: Cuestionario



Tabla 5. Factores de riesgo gineco-obstétricos y de estilo de vida sexual en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en cuello uterino.

Factores de riesgo	LIEAG (n= 54)		Controles (n= 60)		X ² de Pearson o (*TE Fisher)		OR		V de Cramer
	N	%	N	%	Valor	Signif.	Valor	CI al 95%	Valor
Riesgo obstétricos y estilos de vida sexual									
Sexualidad precoz	40	74,10	20	33,30	18,92	0,0001	5,71	2,53 - 12,86	0,407
Múltiples parejas sexuales	35	64,80	14	23,30	19,95	0,0001	6,05	2,67 - 13,72	0,418
Multigestación	32	59,30	25	41,70	3,51	0,061	2,03	0,96 - 4,29	0,176
Interrupciones	9	16,70	10	16,70	0,00	1,000	1,00	0,37 - 2,68	0,000
Parto temprano	14	25,90	2	3,30		0,001*	10,15	2,18 - 47,12	0,325
Multiparidad	3	5,60	2	3,30		0,666*	1,70	0,27 - 10,61	0,054
Anticonceptivos orales	33	61,10	33	55,00	0,43	0,509	1,28	0,60 - 2,71	0,062
No uso de preservativo	43	79,60	34	56,70	6,83	0,009	2,98	1,29 - 6,89	0,245
ITS previas	22	40,70	2	3,30		0,0001*	19,93	4,40 - 90,29	0,458
Enfermedad benigna del cérvix	16	29,60	8	13,30	4,54	0,033	2,73	1,06 - 7,05	0,200

LIEAG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, *Test exacto de Fisher p<0,05
Fuente: Cuestionario

Se pudo constatar, por medio del análisis de asociación multivariado, que las variables incluídas en la ecuación de regresión logística binaria, mostraron un porcentaje de clasificación correcto: 85,5 % en el grupo de lesiones de bajo grado y 80,7 % en las lesiones de alto grado.

Los factores con asociación significativa fueron similares a los encontrados en el análisis bivariado en cada grupo de estudio. En el caso de las lesiones de bajo grado, la ecuación incluyó ocho variables, de las cuales 5 resultaron significativas: sexualidad precoz p= 0,011, múltiples parejas sexuales p= 0,015, parto temprano p= 0,005, ITS previas p= 0,000 y enfermedad benigna del cérvix p= 0,044. Respecto a las lesiones de alto grado, la ecuación incluyó cinco variables y todas resultaron significativas: sexualidad precoz p= 0,003, múltiples parejas sexuales



p= 0,001, consumo de píldoras anticonceptivas p= 0,008, ITS previas p= 0,000 y no uso de preservativos p= 0,032.

DISCUSIÓN

Las lesiones cervicouterinas en ambos grupos se presentaron entre los 31 y 49 años; lo cual concuerda con Alonso⁽⁸⁾ y Burgos⁽⁹⁾, al comprobar en sus estudios un rango de edad entre la tercera y cuarta década de vida. Resultados similares constató Velázquez⁽¹⁰⁾ en un estudio en Paraguay, donde el 70 % de las mujeres afectadas tenían edades entre 29 y 44 años. Las lesiones premalignas se presentan en mujeres jóvenes, debido a la exposición temprana y persistente al VPH. El progreso a estadios superiores por lo general ocurre lentamente y de forma asintomática.⁽¹¹⁾

El hallazgo de antecedentes de CCU en familiares de primer grado incrementó el riesgo en los casos del presente estudio, lo cual concuerda con lo descrito por Cabrera.⁽¹²⁾ Esa asociación pudiera deberse a la elevada cantidad de genes compartidos por estos familiares a las pacientes; que podrían dar lugar a la herencia de combinaciones genéticas capaces de comprometer la respuesta inmune del organismo ante la infección por VPH. Pérez⁽¹³⁾ en un estudio desarrollado en Cuba, refirió la existencia de agregación familiar para CCU, siendo más elevada en familiares de primer grado; lo que incrementó cuatro veces el riesgo. Esta condición hereditaria podría explicarse desde la poca capacidad de unas mujeres respecto a otras para luchar contra la infección por VPH.

El presente estudio constató en las mujeres enfermas, que la exposición activa o pasiva al humo de tabaco constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ambos tipo de lesiones. Los agentes carcinógenos derivados del mismo (nicotina, cotidina, hidrocarburos aromáticos, nitrosaminas, 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona, entre otros) son capaces de inducir cambios mitóticos en las células



cervicales e interferir en las glándulas productoras de moco cervical, lo que disminuye la vigilancia inmunológica local y propicia la adhesión del virus.^(14,15) Autores como Feng⁽¹⁶⁾ y Medina,⁽⁵⁾ han referido que los carcinógenos del tabaco crean aductos en el ADN y se han encontrado compuestos de éstos sobre células epiteliales cervicales, lo que sugiere un papel potencial en la patogénesis del CCU.

El consumo de alcohol fue otro hallazgo en el grupo de mujeres con lesiones de bajo grado. Aunque su implicación no está bien descrita en las neoplasias de cérvix, su ingestión continuada podría incrementar la producción de especies reactivas del oxígeno, dañar el ADN, propiciar un crecimiento celular descontrolado y la formación de un tumor canceroso.⁽¹⁷⁾ Se ha referido que el alcohol puede afectar la descomposición de la hormona estrógeno, produciendo un incremento de sus niveles en sangre, lo que constituye un riesgo para el cáncer de mama, ovario y útero.^(17,18)

La sexualidad precoz y el número de parejas sexuales fueron factores estrechamente vinculados al desarrollo de lesiones en el cérvix, lo que concuerda con lo referido por Huertas⁽¹⁹⁾ y Palma.⁽²⁰⁾ Iniciar la vida sexual desde la adolescencia temprana conlleva al frecuente cambio de pareja, lo que incrementa las probabilidades de adquirir una enfermedad ginecológica inflamatoria o ITS.⁽¹⁴⁾ En la pubertad, los tejidos de la zona de transformación están en su fase proliferativa y se encuentran evertidos hacia el exocérvix y por tanto, más expuestos a carcinógenos durante el coito. Esto supone un mayor riesgo en las mujeres expuestas por tiempo prolongado al semen de múltiples parejas infectadas con VPH.^(21,22)

El parto temprano fue otro factor de riesgo encontrado que incrementó ocho veces la probabilidad de desarrollar lesiones de bajo grado y diez veces lesiones de alto grado. Los cambios hormonales y la inmunosupresión que experimenta la mujer durante el embarazo, cuando el epitelio está en fase de transición, la hace más vulnerable a agentes infecciosos o carcinógenos.^(14,23)



Las enfermedades benignas del cérvix producidas por traumatismos durante abortos o partos instrumentados, afectan la relación normal entre el epitelio endocervical y exocervical e incrementan la susceptibilidad a desarrollar una lesión.⁽²⁴⁾ La cervicitis fue la enfermedad benigna más frecuente y podría estar relacionada con la presencia de ITS, siendo el VPH y la *Chlamydia trachomatis* las que más se observaron en los casos estudiados. La inflamación puede conllevar a ulceración del epitelio cervical e incremento de radicales libres, lo que reduce la inmunidad mediada por las células del huésped para resolver la infección.^(9,24)

El consumo de píldoras anticonceptivas se asoció con el desarrollo de lesiones de alto grado. La relación podría ocurrir por los niveles de estrógenos y progestinas que se asocian a la expresión de algunos genes de VPH, lo que estimula la proliferación de células en el cérvix mediante elementos de respuesta hormonal en el genoma viral y mecanismos mediados por receptores.^(25,26) Se ha descrito que consumir píldoras diez años o más incrementa hasta cinco veces el riesgo, y discontinuar su consumo lo disminuye.^(22,27)

El 70 % de los casos de cada grupo no usó condón, lo que duplicó el riesgo a enfermar. Quispe⁽²⁸⁾ refirió que el 89,9 % de los casos de su estudio no usó método de barrera y encontró asociación significativa de este factor con la presencia de anomalías en la citología cervical. El condón confiere protección ante la infección y reinfección por VPH; en caso de surgir la lesión permite al sistema inmunitario activar la respuesta inmune celular y contribuir a su regresión.^(29,30)

En el análisis multivariado los factores de riesgo que quedaron incluidos en la ecuación de regresión logística binaria, predicen el posible comportamiento de las mujeres cuando las variables se analizan en conjunto. Esto evidencia el papel de varios factores que actúan de manera simultánea, lo que constituye un aporte al conocimiento de la relación entre factores de riesgo involucrados en el desarrollo de las lesiones premalignas y malignas de cérvix.



CONCLUSIONES

Las variables que resultaron significativas y constituyeron riesgo fueron similares en ambos grados de lesiones intraepiteliales cervicales. Los antecedentes de CCU en familiares de primer grado, la exposición activa o pasiva al humo de tabaco, las enfermedades benignas del cérvix y la actividad sexual de riesgo fueron los factores más asociados al desarrollo de las lesiones. A pesar que el VPH es el agente causal principal, la presencia de factores de riesgo genéticos y ambientales podría contribuir de manera importante a que la infección persista y las lesiones progresen a estadios superiores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Nueva York: OMS; c2023 [citado 2023 dic. 7]. Cáncer cervicouterino. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. Ministerio de salud pública de Cuba [Internet]. Anuario estadístico de salud 2020. La Habana: MINSAP; 2021 [citado 2022 abr. 5]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
3. Cosper PF, Bradley S, Luo Q, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. Semin Radiat Oncol [Internet]. 2021 [citado 2022 abr.5];31(4):[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8409095/pdf/nihms-1683070.pdf>



4. Soria JR. Factores ginecológicos asociados a cáncer de cuello uterino en pacientes ambulatorios del Hospital II Essalud Pucallpa en el periodo 2017 [tesis de grado]. [Perú] Universidad Nacional de Uycallpa Pucallpa-Perú; 2021. Disponible en: http://repositorio.unu.edu.pe/bitstream/handle/UNU/4745/UNU_MEDICINA_2021_T_JOAO-SORIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Medina de la Cruz O, Villegas E, Ruíz E, Gallegos V. Cofactores Ambientales Asociados al Desarrollo de Neoplasia Intraepitelial Cervical y Cáncer Cervicouterino. Rev Med UAS [Internet]. 2022 [citado 2023 jul.12];12(1):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinaloa/uas-2022/uas221h.pdf>
6. Ortiz JS, Llanos LC, Ortega MPC, Gómez RD. Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino. Mediciencias UTA [Internet]. 2021 [citado 2022 abr.8];5(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/download/1079/999>
7. Asociación Médica Mundial [Internet]. Francia: AMM; c2017 [citado 2023 abr. 5]. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; [cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
8. Alonso L, Hernández JR, Ugalde M, Reyes M. Factores de riesgo del cáncer cérvico uterino en adolescentes de la Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Rev Med Electrón [Internet]. 2021 [citado 2022 abr.5];43(1):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v43n1/1684-1824-rme-43-01-2784.pdf>
9. Burgos MP, Vizuela JJ. Factores de riesgo predictivos en el desarrollo de cáncer de cuello uterino Hospital Teodoro Maldonado Carbo [tesis de grado]. [Ecuador]: Universidad de Guayaquil; 2019. Disponible en: <https://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/43659>



10. Velázquez C, Kawabata A, Ríos González CM. Prevalencia de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino y antecedentes sexuales/reproductivos de indígenas de Caaguazú, Paraguay 2015-2017. Rev Salud Pública Parag [Internet]. 2018 [citado 2022 abr. 5];8(2):cerca de 6 pantallas]. Disponible en:

<http://scielo.iics.una.py/pdf/rspp/v8n2/2307-3349-rspp-8-02-15.pdf>

11. Ramos D, Lorié LE, González A. Factores de riesgo de lesiones premalignas del cérvix en edad reproductiva. Policlínico Omar Ranedo 2020. En: Cuba Salud . IV Convención Internacional de Salud 2022 oct. 17-21; La Habana: Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba; 2022. 8 p. Disponible en:

<https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/viewFile/466/1621>

12. Cabrera I, Ortiz Y, Suárez Y, Socarrás R, Vázquez N. Factores de riesgo asociados al cáncer cérvico-uterino en el área de salud de Santa Rita. Multimed [Internet]. 2016 [citado 2022 abr 15];20(5):[cerca de 19 pantallas]. Disponible en:

<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/viewFile/392/625>

13. Pérez A, Gonzáles IZ, Rodríguez RL, Terrero L. Agregación familiar para cáncer de cuello uterino. Rev Cubana Med Gen Integ [Internet]. 2019 [citado 2022 jul. 16];35(4):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2019/cmi194a.pdf>

14. Naranjo L, Villafuerte J, Rodríguez A, Alonso Y. Condiciones que favorecen el desarrollo del cáncer cervicouterino en la adolescencia. Rev Finlay [Internet]. 2023 [citado 2023 oct. 23];13(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v13n2/2221-2434-rf-13-02-209.pdf>

15. Pérez R, Cordero Y, del Río T. Mujeres fumadoras y su asociación con atipia del cérvix uterino en Las Tunas. Rev Méd Sinerg [Internet]. 2019 [citado 2022 febr.7];4(7):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en:

<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/258/595>



16. Feng R, Shang Ying Hu, Fang Hui Zhao. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. J Gynecol Oncol [Internet]. 2017 [citado 2022 febr. 23];28(5):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:
<https://synapse.koreamed.org/articles/1093833>
17. Instituto Nacional del Cáncer[Internet]. Estados Unidos: NCI;c20211 [citado 10 de Jul de 2022]. Informe de cáncer en el mundo por consumo de alcohol; [cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2021/cancer-en-el-mundo-consumo-alcohol>
18. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis. Endocr - Relat Cancer [Internet]. 2017 [citado 2022 abr. 15];24(4):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en:
<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/4/R99.xml>
19. Huertas Gastiaburu JE. Factores asociados a cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en servicio de gineco obstetricia Hospital Santa Rosa-Piura 2017-2020 [tesis de grado].[Perú]: Universidad César Vallejo. Piura-Perú; 2021. Disponible en:
https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/74967/Huertas_GJE-SD.pdf?sequence=1
20. Palma M, Romero A, Torres A. Factores de riesgo en las lesiones intraepiteliales del cuello uterino. Rev Finlay [Internet]. 2019 [citado 2021 jul. 15];9(4):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v9n4/2221-2434-rf-9-04-291.pdf>
21. Roque Loja JE. Factores de riesgos que influyen en el contagio de virus de Papiloma Humano en mujeres adolescentes en Latinoamérica [tesis de grado]. [Ecuador]: Universidad Estatal de Milagros; 2022.



22. González Alonso BC. Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales en pacientes atendidas en el Hospital Ramón González Coro 2018-2020[tesis de grado]. [Cuba]: Universidad Médica de La Habana; 2023. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Octavio-O-Ruas/publication/374381673_Factores_de_riesgo_que_contribuyen_al_desarrollo_de_lesiones_intraepiteliales_cervicales_en_pacientes_atendidas_en_el_Hospital_Ramon_Gonzalez_Coro_2018-2020/links/651aefd1b0df2f20a2081c62/Factores-de-riesgo-que-contribuyen-al-desarrollo-de-lesiones-intraepiteliales-cervicales-en-pacientes-atendidas-en-el-Hospital-Ramon-Gonzalez-Coro-2018-2020.pdf
23. Malave JR, Bermello IA, Cárdenas KG, Guerrero CM, Recalde JV, Santana OL. Factores de riesgo que inciden para la presencia del cáncer cervicouterino. Dom Cien [Internet]. 2019 [citado 2021 febr. 3];5(2):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://dinet.unirioja.es/download/articulo/6989258.pdf&ved=2ahUKEwi_j5qXwOaFAxWC RDABHcjBBbUQFnoECBUQAQ&usq=AOvVaw1vDua51UbPSAj668oz0i6w
24. Ramos M, Moreno M, Callejas D, Téllez L. Virus papiloma humano, infecciones de transmisión sexual y microbioma vagino cervical en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino. Invest Clin [Internet]. 2019 [citado 2022 febr 7];60(4):[cerca de 16 pantallas]. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/31673/32924>
25. Stanley M. Host defense and persistent human papillomavirus infection. Curr Opin Virol [Internet]. 2021 [citado 2022 febr. 5];51 [cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625721001085>



26. Ríos PA, Montoya ID. Efectos secundarios de los componentes activos de las píldoras anticonceptivas en el cáncer de cuello uterino [tesis de grado]. [Colombia]: Universidad del Sinú Ellas Bechara Zainum seccional Cartagena; 2020. Disponible en:

<http://repositorio.unisinucartagena.edu.co:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/362/Efectos%20secundarios%20de%20%20los%20componentes%20activos%20de%20las%20p%C3%ADldoras%20anticonceptivas%20en%20el%20c%C3%A1ncer%20de%20cuello%20uterino.pdf?sequence=1>

27. Ortiz Martínez ED, Sarmiento Parra XR, Daza Ocampo KT, Mejia Andrade PC, Bonilla Mendoza CA, Botache Sierra SC. Realidades de los factores anticoncepcionales como protectores contra el desarrollo de cáncer cervicouterino por VPH. Scien & Educ Med J [Internet]. 2022 [citado 2022 febr. 5];6(2):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en:

<https://medicaljournal.com.co/index.php/mj/article/download/108/205>

28. Quispe LA. Factores de riesgo asociados a citología cervical anormal en mujeres atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia del Centro de Salud Materno Infantil Tambo Viejo de octubre 2020-octubre 2021 [tesis de grado]. [Perú]: Universidad Ricardo Palma; 2022. Disponible en:

<https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/5455/MED-Quispe%20Llanos,%20Luz%20Angela%20.pdf?sequence=1>

29. Skorstengaard M, Suhr J, Lynge E. Condom use to enhance regression of cervical intraepithelial neoplasia: study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Internet]. 2019 [citado 2022 febr. 5];20(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679446/pdf/13063_2019_Article_3564.pdf



30. Damian MC, Soxo RI, Cazar MJ. Infección por el virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Pol Con [Internet]. 2022 [citado 2022 febr. 5];7(6):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/download/4108/962>
9

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Danay Heredia Ruíz.

Recolección de datos: Danay Heredia Ruiz, Lilian Artilés López, Mayelin Rojas Hernández.

Investigación: Danay Heredia Ruiz, Douglas Fernández Caraballo, Manuela Herrera Martínez, Lázara Gladys López Ocampo.

Análisis estadístico: Danay Heredia Ruiz, Douglas Fernández Caraballo.

Redacción: Danay Heredia Ruíz, Douglas Fernández Caraballo.

Diseño, revisión crítica, edición: Danay Heredia Ruíz, Douglas Fernández Caraballo.

Preparación de figuras y tablas, análisis estadístico: Danay Heredia Ruíz, Douglas Fernández Caraballo, Manuela Herrera Martínez.

Revisión bibliográfica: Lázara Gladys López Ocampo, Lilian Artilés López, Mayelin Rojas Hernández.

