



## INDICADORES DE RIESGO GENÉTICOS, AMBIENTALES Y OXIDATIVOS EN MUJERES CON LESIONES CERVICALES

**Autores:** Danay Heredia Ruiz<sup>1</sup>, Douglas Fernández Caraballo<sup>1</sup>, Lázara Gladys López Ocampo<sup>2</sup>, Manuela Herrera Martínez<sup>1</sup>, Jesús I. Alfonso Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: [danayhr@infomed.sld.cu](mailto:danayhr@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Policlínico «Agustín Gómez-Lubián Orioste», Santa Clara, Villa Clara. Cuba

<sup>3</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba

### RESUMEN

**Introducción** Las lesiones en cuello uterino son producidas en su mayoría por el virus de papiloma humano. No obstante, indicadores de riesgos de diversa índole podrían contribuir a la persistencia viral y progresión de las lesiones a estadios avanzados.

**Objetivo** Determinar la asociación de indicadores de riesgo genéticos, ambientales y oxidativos con el desarrollo de lesiones intraepiteliales de bajo grado en cuello uterino.

**Métodos** Se estudiaron 159 mujeres, conformadas en dos grupos: el primero incluyó 99 mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado (casos) y el segundo 60 mujeres con citología negativa (control). Se aplicó un cuestionario para la recogida de información sobre los probables riesgos y se determinaron por espectrofotometría los niveles séricos de antioxidantes enzimáticos. Los datos se procesaron mediante los programas estadísticos SPSS 20 y EPI-INFO 7.

**Resultados** Se encontró asociación significativa respecto a antecedentes de cáncer uterino en familiares de primer grado, exposición pasiva al humo de tabaco, enfermedades benignas previas en cérvix y conducta sexual de riesgo. Los niveles de enzimas antioxidantes disminuyeron significativamente en los casos respecto al control.

**Conclusión** Los indicadores de riesgos genéticos, ambientales y oxidativos, podrían incidir en la aparición de las lesiones intraepiteliales en cérvix y contribuir a su progresión.

**DeCS:** indicadores de riesgo, virus de papiloma humano, lesiones en cérvix.



## INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es causa importante de morbi-mortalidad y se considera la cuarta neoplasia más común en las mujeres a nivel global. Alrededor del 90 % de los casos provienen de países de bajos y medianos ingresos, cuya población con acceso al tamizaje o vacunación aún es baja.<sup>(1)</sup> En Cuba, el CCU ocupa el quinto lugar y cada año fallecen más de 500 mujeres, por lo que continúa siendo un importante problema de salud.<sup>(2)</sup>

Las lesiones en cuello uterino son provocadas en más del 95 % de los casos por el Virus de Papiloma Humano (VPH) y se presentan con mayor frecuencia en las mujeres adultas jóvenes.<sup>(1,3)</sup> El virus, por lo general, se trasmite 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.<sup>(4,5)</sup>

Aunque el VPH es el agente etiológico principal y causa necesaria para que ocurra la lesión, no todas las mujeres enferman. Lo que podría deberse al tipo de virus que afecte la mucosa (oncogénico o no), la carga viral y su persistencia, que influirá sobre la respuesta inmunológica para resolver la infección.<sup>(3)</sup> Sin embargo, la susceptibilidad genética individual a padecer la enfermedad es un aspecto importante, la cual puede estimularse con la presencia de factores de diversa índole que se adicionan e incrementan el riesgo.<sup>(5,6)</sup>

En mujeres con cáncer de cérvix han sido descritos factores de riesgo relacionados a la predisposición genética, a exposiciones ambientales, algunas condiciones ginecológicas y estilo de vida sexual desfavorable.<sup>(4-6)</sup> Los que pueden propiciar desequilibrio bioquímico cuando interactúan entre ellos y favorecer el estrés oxidativo.

## OBJETIVO

Determinar la asociación de indicadores de riesgos genéticos, ambientales y oxidativos en mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado en cérvix.

## MATERIALES Y 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, Cuba. La selección de los pacientes se llevó a cabo en la consulta de



ginecología (Patología de cuello) del policlínico «Agustín Gómez-Lubián» de Santa Clara, provincia Villa Clara, durante los años 2018 - 2021.

Se estudiaron 159 mujeres entre 20 y 65 años, que otorgaron su consentimiento para participar en la investigación, seleccionadas según criterios de inclusión y exclusión. Se conformaron dos grupos: el primero se constituyó con 99 mujeres diagnosticadas con lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) que incluyó casos VPH positivos y/o Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I y el segundo grupo con 60 mujeres supuestamente sanas tomadas como control. El diagnóstico en ambos grupos se confirmó por cito-histología, colposcopia, biopsia o genotipaje del virus.

Se recopilaron datos del diagnóstico en el total de las mujeres estudiadas, mediante revisión de historias clínicas, tarjetas de citología orgánica, biopsias y complementarios de laboratorio. Se les aplicó como instrumento un cuestionario validado por expertos, que incluyó información personal, antecedentes patológicos personales y familiares, estilos de vida y exposiciones previas. Además, se determinaron los niveles de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y del cofactor enzimático glutatión reducido (GSH), mediante técnicas espectrofotométricas

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 u otro cáncer ginecológico (endometrio, ovario o mama). La presencia se definió Si 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 carro, industrias, fábricas) o quema (leña, carbón, paja, desechos sólidos), en zona de trabajo o residencia y a Rx. La exposición se consideró riesgo y se definió Si o No.

-Factores relacionados al 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, infección de transmisión sexual previas (VPH, Chlamydia, Sífilis, Gonorrea, Gardenella, entre otras), enfermedades benignas del cérvix (desgarros, laceraciones, cervicitis, miomas, etc). Se consideró riesgo cuando estuvo presente y se definió cada aspecto Si o No.

-Superóxido dismutasa (SOD): enzima antioxidante que cataliza la dismutación del radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) en  $O_2$  y  $H_2O_2$ . Se midió mediante el método cinético descrito por Marklund en 1990 y se expresó en unidades de actividad enzimática específica (U/mg).

-Catalasa (CAT): enzima antioxidante perteneciente a la categoría de las oxido-reductasas, que cataliza la descomposición del  $H_2O_2$  en  $O_2$  y  $H_2O$ . Se midió mediante el método descrito por Aebi en 1974 y se expresó en U/mg.

-Glutathión reducido: tripéptido no proteico que se deriva de los aminoácidos. Es el mayor antioxidante endógeno producido por las células. Se determinó mediante el método descrito por Sedlak en 1968. Su concentración se cuantificó mediante una curva patrón y los valores se expresaron en  $\mu M$ .

Se realizaron análisis de distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se efectuó un estudio de asociación bivariado clásico entre casos y controles para comprobar si existían diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) o muy significativas ( $p < 0,01$ ). Como medida de magnitud de asociación se empleó ji Cuadrado ( $X^2$ ) o el Test de Probabilidades Exactas de Fisher. Se calculó la razón de productos cruzados o razón de riesgos (OR: *Odd 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.

Al aplicar el test de bondad de ajuste de los resultados experimentales de los antioxidantes, se constató que los datos no seguían una distribución gaussiana por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas para las comparaciones entre grupos, específicamente el test U de Mann Whitney, con un nivel de significación del 95 %.

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



## RESULTADOS

Al analizar la edad de debut, se constató que en el 60 % de las mujeres las LIEBG fueron diagnosticadas entre la tercera y cuarta década de la vida.

Los resultados del estudio de asociación bivariado en mujeres enfermas respecto al control, se exponen en las tablas 1 y 2. El factor genético que se asoció de manera significativa en este tipo de lesión fue el antecedente de CCU en familiares de primer grado. Los factores ambientales que resultaron significativos fueron la exposición pasiva al humo de cigarrillo, presente en el 45 % de los casos y hábitos alcohólicos referidos en el 18 % de las mujeres de este grupo (Tabla 1).

Los factores gineco-obstétricos y relacionados al comportamiento sexual asociados de manera significativa resultaron la sexualidad precoz, presente en el 71 % de los casos, múltiples parejas sexuales, el parto temprano, el no uso de preservativos que refirió el 72 % de las mujeres enfermas, ITS previas y antecedentes de enfermedad benigna del cérvix (Tabla 2).

El análisis de asociación multivariado arrojó que las variables que se incluyeron en la ecuación de regresión logística binaria mostraron un porcentaje de clasificación correcto (85,5 % en mujeres con lesión). Se incluyeron en la ecuación ocho variables, resultando significativas cinco de ellas: 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  $p=0,044$ .

La comparación de los indicadores oxidativos mostró una disminución significativa de las enzimas SOD (0,003) y CAT (0,024) en los casos respecto al control (tabla 3). Aunque los niveles del tiol GSH disminuyeron en los casos respecto al control, no resultaron estadísticamente significativos ( $p=0,056$ ).

## DISCUSIÓN

Las lesiones en cérvix en las mujeres estudiadas se presentaron entre los 31 y 49 años, lo cual concuerda con Alonso<sup>(8)</sup> y Burgos<sup>(9)</sup> al comprobar en sus estudios un rango de edad entre la tercera y cuarta década de vida. Resultados similares constató Velázquez<sup>(10)</sup> 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, por ello el diagnóstico ocurre generalmente en la mediana edad.<sup>(11)</sup>



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.<sup>(12)</sup> La asociación encontrada en mujeres con antecedentes familiares de CCU puede deberse a la mayor cantidad de genes que comparten los familiares de primer grado, que podría traer consigo la herencia de combinaciones de genes que conllevan a un compromiso de la respuesta inmune del organismo ante la infección por VPH. Pérez<sup>(13)</sup> en un estudio desarrollado en Cuba, refirió 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 deberse a que algunas mujeres son menos capaces inmunológicamente de resolver la infección viral que otras.

El presente estudio constató en las mujeres enfermas que la exposición al humo de tabaco constituye un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones en cérvix. Los agentes carcinógenos derivados del tabaco (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.<sup>(14,15)</sup> Autores como Feng<sup>(16)</sup> y Medina,<sup>(5)</sup> han referido que los carcinógenos del tabaco crean aductos en el ADN y se han encontrados 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 LIEBG. Aunque su implicación no está bien descrita en las neoplasias de cérvix, el consumo de etanol podría incrementar la producción de especies reactivas del oxígeno (EROs), dañar el ADN, propiciar un crecimiento celular descontrolado y la formación de un tumor canceroso.<sup>(17)</sup> 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 los cánceres de mama, ovario y útero.<sup>(17,18)</sup>

La sexualidad precoz y el número de parejas sexuales fueron factores estrechamente vinculados al desarrollo de las lesiones en cérvix, lo que concuerda con lo referido por Huertas<sup>(19)</sup> y Palma<sup>(20)</sup>. 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.<sup>(14)</sup> 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.<sup>(21,22)</sup>

El parto temprano fue otro factor de riesgo encontrado que incrementó ocho veces la probabilidad de desarrollar lesiones de bajo 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.<sup>(14)</sup>

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.<sup>23</sup> 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.<sup>(9,23,24)</sup>

El 72 % de los casos no usó condón, lo que duplicó el riesgo a enfermar. Quispe<sup>25</sup> 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 anormalidades 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.<sup>(26)</sup>

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 de riesgo presentes se analizan en conjunto. Esto evidencia el papel de varios factores de riesgo 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 en cérvix.

En cuanto a los niveles antioxidantes, la disminución del sistema enzimático (SOD, CAT y GSH) podría deberse a su agotamiento durante la defensa y neutralización de las EROs. La propia infección viral y el estado inflamatorio que esta conlleva, incrementan el número de radicales libres y peróxidos que podrían provocar estrés oxidativo. Sumado a ello, la exposición a una amplia variedad de xenobióticos y carcinógenos podrían producir cambios en importantes estructuras de la célula epitelial del cérvix y a larga promover mutaciones en el ADN que contribuyan a la carcinogénesis.<sup>(27)</sup>



## CONCLUSIONES

La presencia de indicadores de riesgo de diversa índole puede incrementar el riesgo de infección viral, su persistencia y consecuentemente el desarrollo de las lesiones en cérvix. Además, podrían constituir el estímulo necesario en mujeres con susceptibilidad individual incrementada a padecer la enfermedad.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer cervicouterino. OMS [Internet]. 2022 [citado 7 de Feb 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. Cuba. Ministerio de salud pública. Anuario estadístico de salud 2020. La Habana: MINSAP [Internet]. 2021 [citado 5 Abr de 2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
3. Cospier PF, Bradley S, Luo Q, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. Semin Radiat Oncol [Internet]. 2021 [citado 7 de May de 2022]; 31(4): 265-273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2021.02.006>
4. Soria JR. Factores ginecológicos asociados a cáncer de cuello uterino en pacientes ambulatorios del Hospital II Essalud Pucallpa en el periodo 2017. Tesis Especialidad Médico Cirujano. Universidad Nacional de Uycallpa. Pucallpa-Perú [Internet]. 2021 [citado 12 de Sep de 2022]. Disponible en: [http://repositorio.unu.edu.pe/bitstream/handle/UNU/4745/UNU\\_MEDICINA\\_2021\\_T\\_JOAO-SORIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](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. REVMEDUAS [Internet]. 2022 [citado 12 Jul de 2021]; 12(1): 56-69. 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 8 de Abr de 2022]; 5(2): 8-14.





Disponible en:

<https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/download/1079/999>

7. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 1964 (última enmienda 2013). [Internet] [citado 4 de Feb de 2023]. 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 7 de Abr de 2022]; 43(1): 2784-2794. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242021000102784&lng=es. Epub 28-Feb-2021](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000102784&lng=es. Epub 28-Feb-2021)
9. Burgos MP, Vizuela JJ. Factores de riesgo predictivos en el desarrollo de cáncer de cuello uterino Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Tesis Especialidad de Medicina General. Universidad de Guayaquil. Ecuador [Internet]. 2019 [citado 18 de Feb de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/43659/1/CD%202827-%20BURGOS%20RUIZ%20MERY%20PASTORA%2C%20VIZUELA%20DIAZ%20JONATHAN%20JAVIER.pdf>
10. Velázquez C, Kawabata A, Rios 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 8 de Mar de 2022]; 8 (2): 15-20. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2307-33492018000200015](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492018000200015)
11. Ramos D, Lorié LE, González A. Factores de riesgo de lesiones premalignas del cérvix en edad reproductiva. Policlínico Omar Ranedo 2020. IV Convención Internacional de Salud. Cuba Salud 2022 [Internet]. 2022 [citado 18 de Sep de 2022]. 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 2016; 20(5):110-128. [Consultado 2022 Abr 15] 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 16 de Jul de 2022]; 35(4): e881 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 31 de Oct de 2023]; 13(2): 209-215. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrip=sci\\_arttex&pid=S221-24342023000200209&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrip=sci_arttex&pid=S221-24342023000200209&lng=es)
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 7 de May de 2022]; 4 (7): e258. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i7.258>
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 el 10 de May de 2022]; 28(5): e47. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1093833>
17. Informe de cáncer en el mundo por consumo de alcohol. NCI [Internet]. 2021 [citado 10 de Jul de 2022]. 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 15 de Abr de 2022]; 24(4): R99-R108. 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 Especialidad Médico Cirujano, Universidad César Vallejo. Piura-Perú [Internet]. 2021 [citado el 10 de Jul de 2022] Disponible en:  
[https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/74967/Huertas\\_GJE-SD.pdf?sequence=1](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 el 15 de Jul del 2021]; 9 (4): 2. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342019000400291&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342019000400291&script=sci_arttext&tlng=en)



21. Roque Loja, JE. Factores de riesgos que influyen en el contagio de virus de Papiloma Humano en mujeres adolescentes en Latinoamérica. Tesis de Licenciatura. Universidad Estatal de Milagros. Ecuador. 2022. [citado 10 de Jul 2023]: 1- 43. Disponible en:  
<https://repositorio.unemi.edu.ec/xmlui/bitstream/handle/123456789/6708/Roque%20Loja%20Jeniffer%20Escarly.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
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. 2023. [citado 10 de Oct 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](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. 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 7 de Ago de 2022]; 60(4): 336 - 351. DOI: <https://doi.org/10.22209/IC.v60n4a07>
24. Stanley M. Host defence and persistent human papillomavirus infection. Curr Opin Virol [Internet]. 2021 [citado 13 de Mar de 2022]; 51: 106-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.09.010>
25. 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 Especialidad Médico Cirujano, Universidad Ricardo Palma. Lima-Perú [Internet]. 2022 [citado el 5 de Sep de 2022] Disponible en:  
<https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/5455/MED-Quispe%20Llanos,%20Luz%20Angela%20.pdf?sequence=1>
26. 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 9 de Abr de 2022]; 20(1):473. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1186/s13063-019-3564-4>



27. Zahra K, Patel S, Dey T, Pandey U, Mishra SP. A study of oxidative stress in cervical cancer-an institutional study. Biochem Biophys Rep [Internet]. 2021 [citado 23 de Mar de 2022]; 25: 100881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100881>



## ANEXOS

Tabla 1. Factores de riesgo genéticos y ambientales en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en cuello uterino.

Factores de riesgo	LIEBG (n= 99)		Controles (n= 60)		X <sup>2</sup> de Pearson o (*TE Fisher)		OR		V de Cramer
	N	%	N	%	Valor	Signif.	Valor	CI al 95%	Valor
<b>Riesgos genéticos</b>									
Cáncer de útero en familiares de I Grado	13	13,10	1	1,70		0,018*	8,91	1,13 - 70,02	0,196
Cáncer de útero en familiares de II o III Grado	17	17,20	4	6,70		0,089*	2,90	0,92 - 9,08	0,150
Otro cáncer ginecológico en familiares de I Grado	6	6,10	2	3,30		0,711*	1,87	0,36 - 9,58	0,060
Otro cáncer ginecológico en familiares de II o III G	8	8,10	7	11,70	0,56	0,453	0,66	0,22 - 1,93	0,059
<b>Riesgos ambientales</b>									
Fumador activo	8	8,10	1	1,70		0,155*	5,18	0,63 - 42,54	0,135
Fumador pasivo	45	45,50	12	20,00	10,52	0,001	3,33	1,58 - 7,02	0,257
Hábitos alcohólicos	18	18,20	2	3,30		0,006*	6,44	1,43 - 28,86	0,217
Exposición a sustancias químicas en ámbito laboral	29	29,30	23	38,30	1,38	0,239	0,66	0,33 - 1,31	0,093
Exposición a tóxicos ambientales en ámbito laboral	48	48,50	21	35,00	2,76	0,096	1,74	0,90 - 3,38	0,132
Exposición a tóxicos ambientales en lugar de residencia	27	27,30	12	20,00	1,06	0,302	1,50	0,69 - 3,24	0,082
Exposición a Rx	3	3,00	5	8,30		0,528	0,59	0,11 - 3,04	0,118

Leyenda: LIEBG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, \*Test exacto de Fisher p<0,05.

Fuente: Cuestionario



Tabla 2. 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 <sup>2</sup> 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	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

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

Fuente: Cuestionario

Tabla 3. Niveles de antioxidantes enzimáticos en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en cuello uterino.

Variables de EO	Grupos	N	Mínimo	Máximo	Percentiles			Signif (p)
					25	50 (Mediana)	75	
<b>SOD</b> (U/mg)	LIEBG	99	0,011	0,131	0,022	0,038	0,060	0,003
	Control	60	0,023	0,087	0,041	0,052	0,063	
<b>CAT</b> (U/mg)	LIEBG	99	0,022	1,442	0,312	0,452	0,583	0,024
	Control	60	0,264	0,899	0,427	0,508	0,562	
<b>GSH</b> (μM)	LIEBG	99	3,660	61,820	24,062	30,495	37,405	0,056
	Control	60	12,410	85,620	22,650	33,559	47,687	

LIEBG: Lesión Intraepitelial de Bajo Grado, SOD: Superóxido dismutasa, CAT: Catalasa, GSH: Glutatión reducido,

Test U de Mann-Whitney, Significación: p<0,05 y p<0,01.

Fuente: Resultados de investigación