



COFACTORES AMBIENTALES Y ESTILOS DE VIDA EN MUJERES CON VIRUS DE PAPILOMA DE ALTO RIESGO

Autores: Danay Heredia Ruiz¹, Douglas Fernández Caraballo¹, Manuela Herrera Martínez¹, Lázara Gladys López Ocampo², Jesús I. Alfonso Rodríguez³

¹ Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: danayhr@infomed.sld.cu

² Policlínico «Agustín Gómez-Lubián Orioste», Santa Clara, Villa Clara. Cuba

³ Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba

RESUMEN

Introducción El riesgo de infección por virus de papiloma humano, podría incrementar debido a la presencia de cofactores ambientales y en consecuencia producir lesiones en cuello uterino que pueden progresar desde estadios de bajo grado a cáncer invasor. **Objetivo** Determinar la asociación entre cofactores ambientales y estilos de vida con la infección del virus de papiloma en cuello uterino. **Métodos** Fueron estudiadas 90 mujeres, procedentes de la consulta de Ginecología del policlínico «Agustín Gómez-Lubián» de Santa Clara, Cuba. Se conformaron 2 grupos: el primero incluyó 30 mujeres con infección por virus de papiloma de alto riesgo (casos) y el segundo 60 mujeres con citología negativa (control). Se aplicó un cuestionario validado que incluyó información personal, exposiciones previas y estilos de vida. Los datos se procesaron mediante los programas SPSS 20 y EPI-INFO 7, se realizó análisis de distribución de frecuencias absolutas y relativas, así como estudios de asociación bivariado entre los grupos. **Resultados** Se encontró en los casos asociación significativa en relación a: exposición al humo de tabaco, consumo de bebidas alcohólicas, enfermedades benignas en cérvix y conducta sexual de riesgo. **Conclusión** La presencia de cofactores ambientales y estilo de vida desfavorables, se asocian al desarrollo de lesiones en cérvix.

Palabras claves: cofactores ambientales, virus de papiloma humano, lesiones en cuello uterino.



INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, el Cáncer de Cuello Uterino ocupa el cuarto lugar en frecuencia en la mujer en todo el mundo, con una incidencia global estimada en 2020 de 604 000 nuevos casos y una mortalidad de 342 000, donde el 90 % de los fallecimientos ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos.¹ En Cuba, los tumores malignos se consideran la segunda causa de mortalidad y dentro de ellos el CCU ocupa el quinto lugar en el sexo femenino. La incidencia en el país en el año 2020 fue de 925 casos y fallecieron 549 mujeres.² La enfermedad es causa importante de morbi-mortalidad por lo que constituye un serio problema de salud.

El agente etiológico principal de las lesiones en cuello uterino es el virus de papiloma humano (VPH), el cual se trasmite por contacto con piel infectada durante las relaciones sexuales no protegidas. Se han descrito más de 200 tipos de VPH y se han clasificado en tipos de bajo riesgo (VPH-BR) y alto riesgo (VPH-AR) oncogénico. La infección por VPH se considera la principal infección de transmisión sexual (ITS) en hombres y mujeres, y en dependencia del tipo, persistencia, carga viral y estado inmunológico del individuo, se logrará o no la resolución de la infección.³

La infección por VPH y la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, se consideran lesiones de bajo grado que transitan por lo general de forma asintomática y con elevado porcentaje de remisión. Los VPH-AR, sobre todo los tipos 16 y 18 son los que producen lesiones que progresan a estadios superiores y cáncer. Aunque se ha referido que alrededor del 70 % de las mujeres al menos una vez se ha infectado con el VPH, no todas desarrollan neoplasia. Esto supone que además de la infección viral, factores genéticos, ambientales, gineco-obstétricos y de comportamiento sexual podrían incrementar el riesgo a desarrollar las lesiones.^{4,5}

OBJETIVO

Determinar la asociación de factores de riesgo ambientales y estilos de vida en mujeres con virus de papiloma de alto riesgo en cuello uterino.



MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico caso - control, 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 las 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 un total de 90 mujeres entre 20 y 65 años, seleccionadas según criterios de inclusión y exclusión, y que otorgaron su consentimiento para participar. Se conformaron dos grupos: el primero se constituyó con 30 mujeres con infección por VPH-AR y el segundo con 60 mujeres supuestamente sanas tomadas como control. El diagnóstico en los dos grupos se confirmó por citohistología, colposcopia, biopsia o genotipaje del virus.

Se recopilaron datos del diagnóstico mediante revisión de historias clínicas, tarjetas de citología orgánica, biopsias y complementarios de laboratorio. A todas las mujeres seleccionadas 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.

Operacionalización de variables

-Factores ambientales: exposición al menos durante dos años al humo de tabaco (fumador activo: 5 o más cigarrillos diarios; fumador pasivo: expuesto al humo en lugar de residencia o trabajo), a bebidas alcohólicas (cerveza, ron, vinos o licores: consumo semanal de tres copas o más), 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 gineco-obstétricos y 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.

Se realizaron análisis de distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se efectuó un estudio de asociación bivariado clásico y se consideró los casos respecto al control para comprobar si existían diferencias significativas ($p < 0,05$) o muy significativos ($p < 0,01$). Se empleó ji Cuadrado (X^2) o el Test de Probabilidades Exactas de Fisher, como medida de magnitud de asociación. Se calculó la razón de productos cruzados (OR) y un intervalo de confianza (IC) al 95 %.

El protocolo de investigación parte de un proyecto sectorial, aprobado por el comité científico y comité de ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la UCM-VC y del departamento de Salud del municipio Santa Clara. Se tuvieron en cuenta los preceptos éticos establecidos en la declaración de Helsinki⁶ para las investigaciones biomédicas en humanos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las mujeres con VPH-AR mostraron un promedio de edad al diagnóstico de $36,54 \pm 9,65$ años, mientras que en el grupo control fue de $43,98 \pm 11,52$ años.

La infección en cuello uterino se presentó con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida, lo cual concuerda con Alonso⁵ y Burgos⁷ en estudios realizados en mujeres con lesiones de bajo grado en cérvix. La mayor incidencia se observa en mujeres jóvenes debido a la exposición temprana y persistente al VPH.^{8,9} El progreso de las lesiones a estadios superiores por lo general ocurre de forma asintomática y en un periodo de hasta 10 años, esto supone que la infección ocurre durante las primeras relaciones sexuales desprotegidas.

El programa nacional de detección precoz de CCU, hasta la fecha, no contempla el estudio molecular para el genotipaje del VPH, solo se realiza en muestras de población con fines investigativos. En el municipio Santa Clara en 2020 se realizó genotipaje para VPH-AR en muestras de población abierta de cinco policlínicos, lo que permitió confirmar la positividad en el grupo de casos incluido en el estudio (VPH 16 el 10,10 %, VPH 18 el 13,13 % y 76,66 % otros VPH-AR) y en el grupo



control que el 46,6 % fueron negativas. Los resultados corroboran que un porcentaje elevado de la población puede estar infectado y no mostrar signo o síntoma de la enfermedad por lo que la citología orgánica y el estudio molecular del VPH son esenciales para el diagnóstico temprano.

Los resultados significativos del estudio de asociación bivariado en mujeres con VPH respecto al control, en relación a factores ambientales y estilos de vida sexual se exponen en la tabla 1 (Anexos).

Los factores ambientales que resultaron significativos fueron la exposición pasiva al humo de cigarrillo, presente en el 67 % de los casos y los hábitos alcohólicos referidos en el 33 % de las mujeres de este grupo respecto al control (Tabla 1). El hábito de fumar es uno de los factores de riesgo que más se asocia al desarrollo de lesiones en cérvix. La exposición al humo de tabaco, de forma activa o pasiva, puede disminuir la vigilancia inmunológica y propiciar la adhesión del VPH. Los agentes carcinógenos derivados del tabaco son capaces de inducir cambios mitóticos en las células cervicales e interferir en las glándulas productoras de moco cervical lo que incrementa la vulnerabilidad en la zona de transformación.¹⁰⁻¹²

El consumo de alcohol, aunque su implicación en las lesiones del cérvix no está bien descrita, se observó en el grupo de mujeres con VPH. Se ha referido que el etanol puede afectar la descomposición de la hormona estrógeno y producir un incremento de sus niveles en sangre, lo que constituye un riesgo para los cánceres de mama, ovario y útero.¹³ Se ha planteado que los estrógenos podrían activar los oncogenes virales, lo que conlleva a un incremento de la persistencia del virus y expresión de los genes.¹⁴ No obstante, se necesitan otros estudios con mayor casuística para corroborar los resultados.

Los factores relacionados al estilo de vida sexual asociados de manera significativa resultaron la sexualidad precoz, las múltiples parejas sexuales (ambos factores presentes en el 66,6 % de los casos) y los antecedentes de enfermedad benigna del cérvix, referido por el 36,6 % de las pacientes (Tabla 1). La sexualidad precoz y el número de parejas sexuales constituyen factores de riesgo importante para el desarrollo de lesiones en cérvix, lo que concuerda con estudios realizados por Huertas¹⁵ y Palma¹⁶. Comenzar las relaciones sexuales en la adolescencia incrementa el número de parejas y con ello las probabilidades de



adquirir una enfermedad ginecológica inflamatoria o ITS. En la pubertad, los tejidos de la zona de transformación se encuentran evertidos hacia el exocérnix, en fase de transición y por tanto más expuestos a carcinógenos durante el coito, lo que facilita la entrada del virus.

Las enfermedades benignas del cérvix producidas por laceraciones o traumatismos durante los partos o abortos instrumentados y las infecciones, incrementan la susceptibilidad a desarrollar una lesión. Las infecciones, además del VPH, que se refirieron por los casos fueron por presencia de *Chlamydia trachomatis* y *Gardnerella vaginalis*, lo que podría conllevar a inflamación persistente que podría afectar la inmunidad celular.¹⁷

CONCLUSIONES

Las variables que resultaron significativas y constituyeron riesgo en las mujeres con virus de papiloma humano de alto riesgo, fueron la exposición pasiva al humo de tabaco, el consumo de bebidas alcohólicas, las enfermedades benignas del cérvix y el comportamiento sexual de riesgo. La presencia de factores de riesgo cocomitante a la infección viral, podría propiciar la progresión de las lesiones a estadios superiores.

La promoción de los factores de riesgo desde etapas tempranas de la vida y la prevención de la enfermedad mediante la pesquisa activa debe ser prioridad para el sistema de salud, con el objetivo de minimizar la morbi-mortalidad femenina.

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. Cosper 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. 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>
5. 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
6. 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/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
7. 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>

8. 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>
9. 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
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>



14. 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>
15. 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
16. 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
17. 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>



Anexos

Tabla 1. Cofactores ambientales significativos en mujeres con infección por virus de papiloma de alto riesgo.

Factores de riesgo	VPH-AR Genotipados (n= 30)		Controles (n= 60)		X ² de Pearson o (*TE Fisher)		OR		V de Cramer
	N	%	N	%	Valor	Sign.	Valor	CI al 95 %	Valor
Fumador pasivo	20	66,66	12	20,00	19,009	0,0001	8,00	2,97 - 21,48	0,460
Hábitos alcohólicos	10	33,33	2	3,33		0,0001*	14,50	2,92 - 71,89	0,416
Sexualidad precoz	20	66,66	20	33,33	9,00	0,003	4,00	1,57 - 10,13	0,316
Múltiples parejas sexuales	20	66,66	14	23,33	15,957	0,0001	6,57	2,50 - 17,27	0,421
Enfermedades benignas del cérnix previas	11	36,66	8	13,33	6,538	0,011	3,76	1,31 - 10,76	0,270

VPH-AR: Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo, *TE: Test exacto de Fisher, Significación: p<0,05 y p<0,01

Fuente: Resultados del cuestionario