

ARTÍCULO ORIGINAL

Cofactores de infección al virus del papiloma humano en mujeres con lesión intraepitelial escamosa cervico-uterina de bajo grado

[Cofactors of human papillomavirus infection in women with low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix]

Juan Antonio Suarez Gonzalez, Mario Gutierrez Machado

Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Hospital Materno Mariana Grajales Villa Clara, Cuba.

Resumen

Introducción: El mayor riesgo de infección por el VPH coincide con la mayor actividad metaplásica. **Objetivo:** describir los cofactores de infección al virus del papiloma humano en mujeres con lesión intraepitelial escamosa cervico-uterina de bajo grado. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo en 210 mujeres de la consulta de patología del cuello uterino del Hospital Gineco-obstétrico Docente “Mariana Grajales” de Santa Clara, Villa Clara desde el 1º de enero hasta el 31 de diciembre del 2023. **Resultados:** La mayoría de las pacientes iniciaron su vida sexual antes de los 20 años, tenían más de 20 años de vida sexual y declararon dos o tres parejas sexuales en el transcurso de sus vidas. 167 pacientes no eran fumadoras, solamente el 17,5% usaban métodos anticonceptivos que ofrecieran protección contra una infección de transmisión sexual y el 70,3% habían parido una o dos veces. **Conclusiones:** Se concluye que en las mujeres con lesión intraepitelial escamosa cervico-uterina de bajo grado existen cofactores de infección para el virus del papiloma humano propicios para el desarrollo del cáncer cervico-uterino.

Autor corresponsal

Mario Gutiérrez Machado
mariogma@infomed.sld.cu

Palabras claves

Virus del papiloma humano (VPH), Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

Key words

Human papillomavirus (HPV), Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL).

Fecha de Recibido

30 de enero de 2025

Fecha de Aceptación

4 de marzo de 2025

Fecha de Publicado

20 de diciembre de 2025

Aspectos bioéticos

Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Uso de datos

Los datos crudos podrán ser compartidos a solicitud al autor corresponsal.

Reproducción

Para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

ABSTRACT

Introduction: The highest risk of HPV infection coincides with the period of greatest metaplastic activity. **Objective:** To describe the cofactors of human papillomavirus infection in women with low-grade cervical squamous intraepithelial lesions. **Method:** A descriptive study was conducted in 210 women attending the cervical pathology clinic at the “Mariana Grajales” Teaching Gynecology and Obstetrics Hospital in Santa Clara, Villa Clara, from January 1 to December 31, 2023. **Results:** Most patients began sexual activity before the age of 20, had more than 20 years of sexual life, and reported having had two or three sexual partners over the course of their lives. A total of 167 patients were non-smokers, only 17.5% used contraceptive methods that offered protection against sexually transmitted infections, and 70.3% had given birth once or twice. **Conclusions:** It is concluded that women with low-grade cervical squamous intraepithelial lesions exhibit infection cofactors for the human papillomavirus that are favorable for the development of cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

La causa fundamental del cáncer cervical es la infección con uno o más de los tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH), un virus común que se transmite sexualmente. La mayoría de las nuevas infecciones por el VPH resuelven espontáneamente, pero si persiste, la infección puede llevar al desarrollo de precáncer que, si no se trata, puede conducir al cáncer. Como a las lesiones precursoras causadas por el VPH usualmente les toma de 10 a 20 años para desarrollar un cáncer invasivo, la mayoría de los cánceres cervicales pueden prevenirse con la detección precoz y el tratamiento de las lesiones precancerosas [1].

Entender cómo se desarrolla el cáncer cervical es esencial para diseñar intervenciones efectivas para prevenir muertes por esta enfermedad; más del 99% de los casos de cáncer cervical y sus precursores están relacionados con la infección por VPH, una infección de transmisión sexual (ITS) que es sobre todo asintomática. El VPH es la ITS más común en todo el mundo y afecta al menos una vez en sus vidas a un estimado del 50 al 80% de las mujeres sexualmente activas. Las mujeres se infectan con el virus durante la adolescencia, en la tercera década de la vida y en los primeros años de la cuarta [2]. Su prevalencia es muy elevada en varones y mujeres jóvenes sexualmente activos, y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea, la cual se observa en más del 90% de los casos. En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25%, pero en algunos grupos de adolescentes o de mujeres jóvenes la infección llega a afectar hasta a un 70% de los individuos. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente, y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5%. Estos datos se han confirmado en un amplio metanálisis que incluye 78 estudios [3].

El mayor riesgo de infección por el VPH coincide con la mayor actividad metaplásica, que ocurre en la pubertad y el primer embarazo y declina después de la menopausia. La persistencia de la infección es más común con los tipos de virus de mayor riesgo oncogénico y es un factor determinante importante en el desarrollo del cáncer cervical [4]. La ectopia cervical y los cambios metaplásicos en la zona de transformación pueden aumentar la susceptibilidad del cuello a la infección por el VPH en la adolescencia; estos cambios biológicos continúan durante toda la vida de la mujer, por lo que es difícil decir a cual edad estos cambios alterarán el curso de la in-

fección o se desarrollará una lesión intraepitelial escamosa [5].

Motivados por la alta incidencia de pacientes en edades reproductivas que acuden a la consulta de patología del tracto inferior en la provincia de Villa Clara, situación similar al resto del país, pacientes que tienen más de un factor de riesgo del cáncer cervico-uterino, y que se mantienen según el programa nacional en seguimiento por un período de tiempo que permite tener elementos suficientes para realizar estos estudios descriptivos, se decide realizar esta investigación que destacará las características fundamentales que caracterizan a este grupo de mujeres, los factores asociados a las mismas, los principales métodos diagnósticos empleados y sus resultados fundamentales así como la evolución de estas pacientes en el período de estudio. El cáncer cervico-uterino es un problema de salud y las lesiones de bajo grado, aunque evolucionen de forma satisfactoria con este seguimiento y no lleguen a desarrollar el cáncer cervical, se convierten en un precursor directo de estadios más avanzados. En el diagnóstico precoz, el seguimiento correcto, los protocolos instaurados, la participación activa de las pacientes garantizando una asistencia correcta al seguimiento durante todo el período, y la calidad de la atención recibida; están las herramientas que garantizan la efectividad de estas conductas.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo en mujeres con diagnóstico citológico de lesión intraepitelial escamosa cervico-uterina de bajo grado de la consulta de patología del cuello uterino del Hospital Gineco-obstétrico Docente "Mariana Grajales" de Santa Clara, Villa Clara desde el 1º de enero hasta el 31 de diciembre del 2023.

El universo correspondió a todas las pacientes (210) de los municipios Placetas, Ranchuelo, Manicaragua, Santo Domingo, Encrucijada y Cifuentes, que corresponden al área de influencia del Hospital Gineco-obstétrico Docente "Mariana Grajales", (excepto las de Santa Clara, capital provincial, que se atienden en policlínicos de la ciudad, y el resto de los municipios del área de influencia, pues se consideraba oportuno iniciar una consulta de patología de cuello uterino en el municipio de Remedios, que prestaría atención médica a las pacientes de los restantes municipios que se atienden en el hospital) cuyos informes de las citologías orgánicas, realiza-

das en sus respectivos consultorios médicos, reportaban anormalidades compatibles con una lesión intraepitelial escamosa de cuello uterino de bajo grado. El estudio se realizó con todo el universo.

La información fue obtenida mediante un instrumento, creado al efecto, en calidad de entrevista a las pacientes, el modelo 68-04-1 de Citodiagnóstico, el modelo 68-09-1 de Patología de Cuello del Ministerio de Salud Pública y el libro de registro de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Gineco-obstétrico Docente “Mariana Grajales”, todo lo cual se considera la fuente de información.

La información recolectada en este estudio fue registrada en un fichero de datos de SPSS 21.0 para Windows. Mediante este procesador estadístico se determinaron las frecuencias absolutas, porcentajes, valores promedios y desviaciones estándares, las cuales se presentan en tablas y gráficos que permitieron el resumen y análisis de los datos. Para establecer la significación estadística se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

La paciente que tuvo sus primeras relaciones sexuales a menor edad, tenía en ese momento 10 años y la que más tardíamente las comenzó tenía 40 años, para una media de 16,81 años (con una desviación estándar de ±2,905). Como se observa en la Tabla No. 1, más de la tercera parte de la muestra (84,76%) de las mujeres de la consulta tuvieron sus primeras relaciones sexuales antes de los 20 años; para un total de 178 mujeres.

Tabla 1. Distribución de las pacientes según grupos de edad en las primeras relaciones sexuales (PRS).

Grupos de edad en años en las PRS	n	%
15 o menos	78	37,14
16-19	100	47,62
Subtotal menos 20 años	178	84,76
20-29	31	14,76
30-39	0	0
40 y más	1	0,47
Total	210	99,99

X² = 277,162; p = 0,000; gl = 15; Media = 16,81; DS ± 2,905; Fuente: Entrevista.

En la Tabla No. 2 se describe la incidencia de algunos factores relacionados con la vida sexual de las pacientes incluidas en el estudio.

La edad de inicio de la actividad coital ya se había analizado previamente, pero incluida como factor de riesgo en este grupo de variables se muestra con una p > 0,001 altamente significativa desde el punto de vista estadístico. También se relacionan el tiempo de vida sexual de las pacientes incluidas en el estudio; con una media de 21,43 años con una DS ± 10,526 y con valores que van desde un año hasta el valor máximo de 49 años. Para el tiempo de vida sexual se realizó un procesamiento estadístico con una X² = 111,184 p > 0,001.

En los resultados de esta muestra (Tabla No. 3) no es el tabaquismo el factor de riesgo más generalizado, aunque en 43 mujeres estaba presente el hábito, con una X² = 73,219 gl = 1 p > 0,001; altamente significativa.

Tabla 2. Distribución de las pacientes según factores relacionados con la vida sexual.

Factores relacionados con la vida sexual	Media	DS	Valor mínimo	Valor máximo
Edad primeras relaciones sexuales	16,81	2,905	10	40
Tiempo de vida sexual hasta el diagnóstico de LIEBG	21,43	10,526	1	49
Número de compañeros sexuales	2,60	1,306	1	7
Antecedentes de partos previos	1,69	1,185	0	8
Antecedentes de infección por Virus herpes simple (VHS)	1,99	0,097	1	2
Antecedentes de condilomas acuminados	1,99	0,119	1	2

Estadísticos de Contraste	Edad de primeras relaciones sexuales	Tiempo de vida sexual	Antecedentes infección VHS	Número de parejas sexuales	Antecedentes condilomas acuminados
Chi-cuadrado	277,162	111,184	202,076	121,733	198,171
Gl Sig. asintót.	15,000	44,000	1,000	6,000	1,000

Otro elemento que se ha trabajado en relación con la aparición de lesiones cervicales está en relación con la utilización de métodos anticonceptivos en estas mujeres. En este sentido se presentan en el Gráfico No. 1 los antecedentes de utilización de anticoncepción en este grupo de mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.

Durante los cinco años anteriores a la consulta un tercio de las pacientes utilizaron durante un mayor período de tiempo un DIU 69 pacientes (33,3%) y al 24,7% se les había realizado una esterilización quirúrgica. Solo el 7,5% utilizaron algún método anticonceptivo de barrera (condón masculino) y los métodos hormonales (ya sean anticonceptivos orales combinados o implante de progestágeno) lo usaron únicamente 11 pacientes, para un 5,3%. Sin embargo, el 21,5% no empleaban ningún método anticonceptivo.

Según se observa en la Tabla No. 4, el número de parejas sexuales descrito por las pacientes con LIEBG oscila desde 1 hasta más de cinco parejas, predominando el grupo de pacientes que presentó 2 parejas sexuales con 63 pacientes 30% seguido del grupo de 3 parejas con 52 pacientes 24,8% y posteriormente 1 pareja sexual 47 mujeres 22,4%. Seis

Tabla 3. Distribución de las pacientes con LIEBG según hábito de fumar.

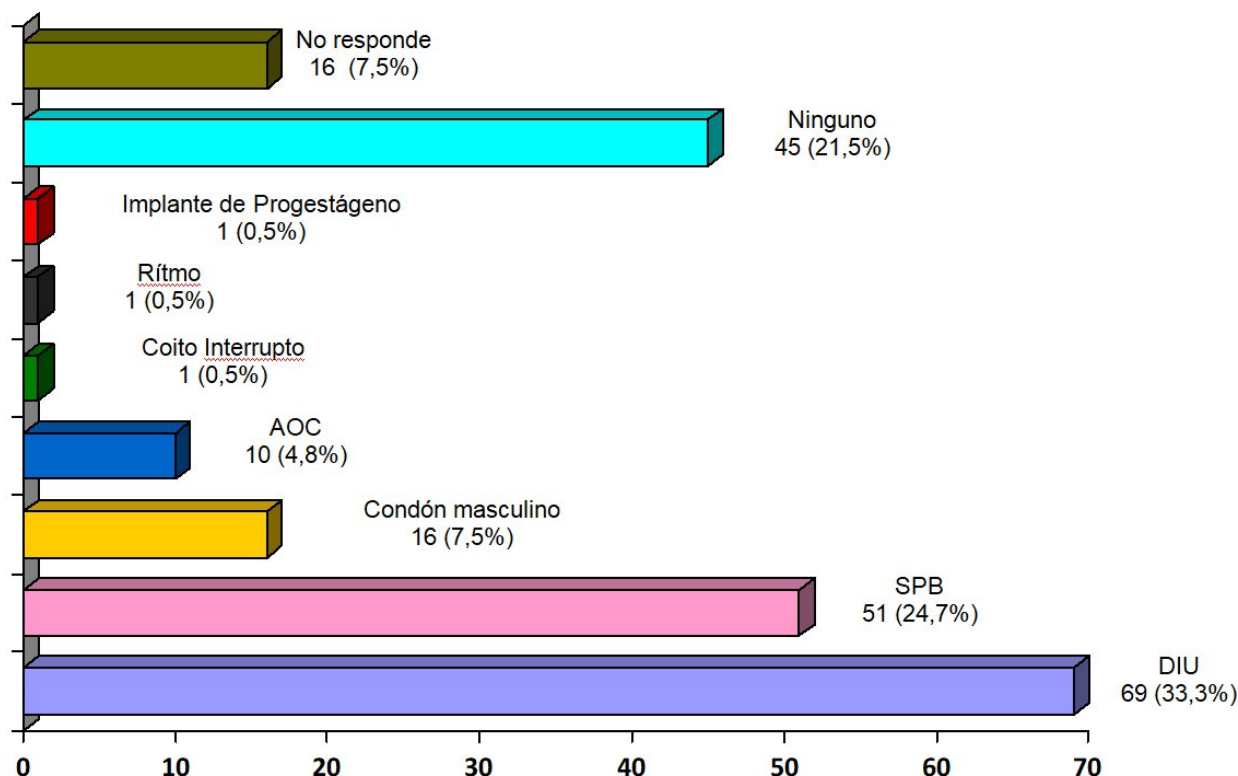
Tabaquismo	n	%
Fumadoras	43	20,5
No fumadoras	167	79,5
Total	210	100

χ^2 : 73,219; gl: 1; p = 0,000; Fuente: Formulario aplicado.

mujeres refieren hacer tenido más de cinco parejas sexuales en su vida, representando el 2,9% de la muestra y 12 expusieron haber tenido 5 parejas; 5,7%.

Para analizar los antecedentes obstétricos en esta muestra se presentan en la Tabla No. 5 los antecedentes de partos en este grupo de féminas. Más de dos tercios de las mujeres que asistieron a la consulta (70,3 %) habían tenido uno o dos partos, como se observa en la tabla. Solo el 13,9 % (29 pacientes) eran nulíparas y habían tenido cuatro partos o más; 11 pacientes distribuidas en 6 (2,9 %) cuatro partos, 2 mujeres reportan 5 y 6 partos indistintamente que representa el 1 % de la muestra en cada caso, y solamente 1 refiere haber tenido 8 partos (0,5 %). En los momentos actuales en la familia cubana existe una tendencia generalizada de tener pocos hijos, ya resulta difícil encontrar mujeres grandes multiparas en la población en general. La

Gráfico 1. Distribución de las pacientes según el método anticonceptivo utilizado más prolongadamente en los últimos cinco años.



Fuente: Entrevista y modelo 68-04-1 de Citodiagnóstico

Tabla 4. Distribución de las pacientes según el número de parejas sexuales durante su vida.

Número de parejas sexuales	n	%
1	47	22,4
2	63	30,0
3	52	24,8
4	30	14,3
5	12	5,7
Más de 5	6	2,9
Total	210	100,0

Media: 2,60; DS: $\pm 1,306$; Valor mínimo: 1; Valor máximo: 7; χ^2 : 121,733 Gl:6; p = 0,000; Fuente: Entrevista.

Tabla 5. Distribución de las pacientes según paridad.

Paridad	n	%
0	29	13,9
1	62	29,8
2	85	40,5
3	23	11,1
4	6	2,9
5	2	1
6	2	1
7	0	0
8	1	0,5
Total	210	100,0

χ^2 : 259,231; gl = 7; p = 0,000; Media: 1,69; DS: $\pm 1,185$; Fuente: Entrevista y modelo 68-04-1 de Citodiagnóstico.

media del número de partos fue de 1,69 (desviación estándar $\pm 1,185$).

DISCUSIÓN

En la publicación de Flores y sus colaboradores [6], que en su trabajo vieron que, después de ajustar otras variables, era significativa la protección para las NIC o el cáncer el haber comenzado las relaciones sexuales a los 20 años o después; consideran que esto podría explicarlo el hecho de que las mujeres que tienen relaciones sexuales antes de los 16 años son más vulnerables a la infección por el VPH, debido a los cambios celulares que ocurren en la ectopia cervical durante la pubertad, y en su estudio tuvieron duplicado el riesgo para las NIC de alto grado o el cáncer cervical cuando se compara-

ban con las que comenzaron su vida sexual después de esa edad. Además, encontraron que la edad en que una mujer inicia la actividad sexual puede ser tan importante como el número de compañeros sexuales durante su vida. En una publicación del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido [7] (NHS, por sus siglas en inglés), de 2005, se asevera que estudios epidemiológicos que han investigado los factores de riesgo para la infección por VPH han mostrado clara y consistentemente que la edad en que se inician las relaciones sexuales es, junto con otros factores, uno de los determinantes principales para esta infección.

Cuando se analizan la exposición de las pacientes o los antecedentes a las infecciones transmitidas sexualmente, en el modelo que se trabaja en la consulta solo aparecen la infección por herpes virus genital y al antecedente de condilomas acuminados, que en muchas oportunidades las pacientes desconocen o niegan estos antecedentes por pudor o desconocimiento.

Flores y sus colaboradores [6] crearon en su estudio una variable de duración según el tiempo transcurrido desde las relaciones sexuales hasta la edad de sus pacientes en ese momento, para que sirviera de información sobre el tiempo que las mujeres pudieron estar potencialmente expuestas al VPH. Después de ajustes de variables, encontraron que esta estaba asociada significativamente con un incremento del riesgo para la NIC de alto grado y el cáncer cervical.

Por su parte, la ACS en su publicación de 2002, expone que los datos publicados y sin publicar sobre la incidencia de la infección del VPH sobre el cáncer cervical y su historia natural y sobre las LIEBG y LIEAG, sugieren que hay poco riesgo de padecer una lesión cervical importante antes de tres a cinco años después de la exposición al VPH [7].

En una investigación [8] sobre 205 mujeres con prueba positiva para el ADN del VPH 16 se encontró que cuando se tomaba el número de años transcurridos desde la primera relación sexual con otras covariantes constantes, el riesgo de tener una prueba positiva para anticuerpos anti-VPH 16 se incrementaba el 18% por cada año añadido.

Por otra parte, Moscicki y sus colaboradores, en un trabajo sobre riesgos para infección por VPH y para LIEBG en mujeres jóvenes (que solo tenían de 13 a 21 años de edad) [9], no hallaron, en su estudio, diferencia significativa para estas dos condiciones en los años de vida sexual de esas mujeres.

Este tiempo de exposición puede estar en relación, aún en mujeres monógamas, con el papel del varón en el cáncer cervical ya que, como señalan Castellsagué y sus colaboradores [10], en cualquier ITS los varones están implicados en la cadena epidemiológica de la infección. Los VPH en el pene son predominantemente adquiridos a través de contactos sexuales y, actuando como vectores de los VPH oncogénicos, los hombres pueden aumentar de forma substancial el riesgo de propiciar cáncer de cérvix en sus parejas; por lo que, en ausencia de programas de detección precoz, el riesgo de cáncer de cérvix en una mujer puede depender menos de su conducta sexual que de la de su marido u otras parejas sexuales. A conclusiones similares llega Bosch [11] en su publicación.

En la indagación sobre la historia del padecimiento de alguna o de las dos ITS consideradas variables del estudio, ninguna de las 185 mujeres (99,5%) que respondieron a la pregunta sobre si habían sufrido de herpes genital refirió la enfermedad. En cuanto al antecedente de condilomas acuminados, 184 proporcionaron el dato solicitado y solo 8 mujeres (4,3%) señalaron haber padecido de verrugas genitales, mientras que 176 (94,6%) lo negaron.

Estudios multicéntricos de caso-control de la IARC [12], realizados en Marruecos, Brasil, Perú, Colombia, Tailandia, Filipinas y España, determinaron la presencia de anticuerpos contra las ITS comunes y su papel en el riesgo de cáncer cervical cuando existía ADN del VPH. Los resultados relevantes mostraron que entre los casos positivos de VPH y los controles hay un riesgo incrementado residual de 1,5 a 2 veces, lo que sugiere una interacción con la capacidad oncogénica del VPH. Estos estudios, donde se buscaba antígenos específicos para el virus del herpes simple demostraron que la seroprevalencia era mayor en los casos positivos que en los de grupo control [12]. Otros autores [4,8,12], que mencionan los resultados anteriores, también señalan que las mujeres con coinfección por el VPH y otro agente de ITS, especialmente con el virus del herpes simple tipo 2 o con *Chlamydia trachomatis* parecen tener una mayor probabilidad de presentar cáncer cervical que las mujeres sin coinfección; y que, probablemente, el motivo esté relacionado con una desregulación de la inmunidad local.

En la publicación de Moscicki y sus colaboradores [9], mencionada anteriormente, se describe que encuentran un riesgo de 5,71 y 1,51 para la infección por VPH y para la LIEBG, respectivamente, en las mujeres que tenían historia de herpes simple y de

2,87 y 1,28, de igual forma, para las mismas entidades en las que tenían historia de verrugas genitales. Consideran que no es sorprendente la asociación con los condilomas ya que el virus puede ser transmitido fácilmente desde el área vulvar hasta el cuello durante el coito o por otras vías, que incluye el uso de tapones vaginales; y que la asociación que se ha hecho frecuentemente con el virus del herpes simple responde a que su infección da lugar a rotura de la barrera de la mucosa cervical mediante ulceración e inflamación, y por lo tanto, facilita el acceso por los virus, como el VPH, a las células epiteliales basales.

Por su parte Richardson y sus colaboradores [13] buscando factores de riesgo para el VPH que fueran modificables, en una cohorte de estudiantes universitarias, encontraron muy pocas mujeres con infección por VPH y una historia antigua o reciente de ITS, como la *Chlamydia trachomatis* o el herpes genital, lo que no les permitió evaluar bien la posible asociación. En el reporte de Wiley y sus colaboradores [14], sobre mujeres con anticuerpos para el VPH 16, solo el 8% de ellas reportaron una historia de verrugas genitales y únicamente el 11% historia de ITS, entre las que se encontraba el herpes simple genital; aunque reportan que sus datos sugieren que la historia de condilomas acuminados estaba positivamente asociada con cuerpos anti-VPH 16 en el suero (OR, 2,5; 95% IC, 0,8-7,6).

En otra de las variables estudiadas, el tabaquismo, considerado uno de los factores de progresión de la infección por el VPH a cáncer, de las 210 mujeres que respondieron en la entrevista; se encontró que 167 (79,5%) de las pacientes con citología orgánica con LIEBG que asistieron a la consulta no eran fumadoras.

Sin embargo, los efectos del hábito de fumar han sido investigados extensivamente en muchos estudios de caso-control y han mostrado una asociación moderada y significativa estadísticamente con el carcinoma cervical, aún después de ajustes para efectos del VPH. Todos esos estudios reportan alguna evidencia de que el uso del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar una LIEAG y el carcinoma cervical. Además, muchos estudios que describen riesgos estimados de acuerdo con la intensidad y duración de la adicción muestran un riesgo aumentado de cáncer cervical según el incremento de la exposición al tabaco [15]. Puig-Tintoré y sus colaboradores [3] señalan que, en mujeres infectadas por el VPH, el tabaco es el cofactor más importante de progresión, con un aumento del riesgo de dos a

cuatro veces frente a las no fumadoras y que este aumento de riesgo se ha identificado también en las fumadoras pasivas. También plantean que las pacientes con NIC I y fumadoras tienen mayor riesgo de desarrollar NIC II-III, mientras que el cese del tabaco se ha asociado con una disminución del tamaño de la lesión de NIC. En su estudio, Moscicki y sus colaboradores [16], encontraron que fumar cigarrillos fue un riesgo específico para la LIEBG, lo que sustenta el papel del tabaco en el desarrollo neoplásico; y consideran que se debe a la capacidad del tabaco para causar una regulación inmune deficiente.

Wiley y sus colaboradores [14], buscando la relación entre las fumadoras y la detección de anticuerpos para el VPH 16, obtuvieron en su análisis que, una vez controlados los efectos de otras covariables, sus modelos mostraron que las mujeres que fumaban eran dos veces más propensas para tener pruebas positivas para estos anticuerpos; además, concluyen que entre las mujeres jóvenes fumadoras con infección por el VPH 16, fumar cigarrillos puede dañar el desarrollo de una respuesta inmune humoral específica para este virus, aunque consideran que no está claro si los metabolitos del tabaco actúan solos o en conjunto con las proteínas virales para afectar la función de las células inmunes humanas.

Sin embargo, Flores y colaboradores [6] no encontraron en su estudio asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de cáncer cervical y el hábito de fumar; consideran que puede deberse a que solamente el 11% de su muestra había fumado por más de diez años y el 22% reportó que nunca había fumado. Ho y sus colaboradores [17], en un estudio de seguimiento de 608 universitarias con intervalos de seis meses durante tres años, obtuvieron que fumar cigarrillos ejerció un papel protector contra la persistencia de la infección con el VPH, aunque consideran que puede ser un factor de confusión, cuyo mecanismo es desconocido. En un estudio con 498 madres adolescentes en tres hospitales australianos [18], no se encontró diferencia significativa entre las que tenían citologías orgánicas anormales y normales, tanto en el grupo de las fumadoras como en de las que nunca habían fumado.

Wiley y sus colaboradores [14] hallaron, en sus pacientes positivas para anticuerpos para el VPH 16, que las que usaban anticonceptivos de barrera (capuchas cervicales, condones masculinos o diafragmas) u otros métodos en combinación con estos solo representaban el 39% y alrededor del 50% uti-

lizaban únicamente métodos hormonales. Ho y sus colaboradores [17] en su análisis sobre la historia natural de la infección cervicovaginal por el papilomavirus en mujeres jóvenes, no encontraron significación estadística de dependencia temporal al uso de anticonceptivos orales.

En la publicación del NHS [7] se señala que los hallazgos de los estudios seleccionados sobre los efectos del uso prolongado de los anticonceptivos orales combinados sobre mujeres positivas al VPH son dependientes de las prácticas de pesquizado donde se han realizado, puesto que el impacto de estos anticonceptivos sobre el cáncer cervical, y en algunos países sobre las lesiones preinvasivas, se ve mayormente en países sin programas de tamizaje adecuados; esto confirma la idea de asociación entre la participación en un pesquizado y el uso de anticonceptivos orales combinados, porque a las mujeres que reciben prescripciones para estos se les ofrece la realización de pruebas citológicas más frecuentemente.

Un metanálisis sobre la asociación de los anticonceptivos hormonales y el cáncer cervical concluye que hay una relación lineal de respuesta a la dosis entre los años de uso y la neoplasia cervical. Puig-Tintoré y sus colaboradores [3], en su artículo de revisión, plantean que otros autores no encuentran esta asociación positiva. Entre ellos, Flores y sus colaboradores [6], que consideran que la falta de asociación entre la anticoncepción hormonal y el desarrollo de la enfermedad en su trabajo puede explicarse porque menos del 8% de las participantes del estudio en Morelos, México, usaban este método.

Además, Moscicki y sus colaboradores [16], en su trabajo sobre riesgos para la infección por el VPH y la LIEBG en mujeres jóvenes, hallaron que los anticonceptivos orales tuvieron un efecto protector significativo; consideran que entre las posibles causas de este efecto están que el grupo de cohortes estaba compuesto por un gran grupo de jóvenes donde es predominante la LIEBG y que muchos de los otros estudios realizados han sido con poblaciones de mujeres mayores donde pueden haberse identificado riesgos para LIEBG y LIEAG, estas jóvenes, por lo general, tienen infecciones de VPH recientes mientras que la detección del ADN del VPH en las mayores refleja más frecuentemente una infección persistente y, por último, el factor de riesgo de los anticonceptivos orales requiere de años de exposición y las pacientes jóvenes tenían una exposición menor de cuatro años. Tampoco encontraron significación al uso del condón masculino.

En una publicación, Richard J. Epstein, de la División de Hematología y Oncología Médica del Departamento de Medicina de la Universidad de Hong Kong, plantea [19] que, a pesar de la correlación positiva entre la duración del uso de los anticonceptivos hormonales y la neoplasia cervical, y de que los controles y limitaciones fueron detallados cuidadosamente en un reporte de la OMS, lo presentado no excluye que existan covariables no hormonales como causa de esta asociación.

La patogénesis del cáncer cervical dependiente del VPH implica una exposición sexual no protegida y, al menos, el 80% de las mujeres solteras que usan anticoncepción hormonal no usan un método de barrera profiláctico adicional³⁶. Por lo tanto, el uso de anticoncepción hormonal, más que el efecto hormonal por sí mismo, puede estar asociado a una exposición temporal y agregada del cuello uterino al VPH del epitelio o las secreciones masculinas [20]. Además, el hallazgo de que el uso del condón acorta la duración de la persistencia de VPH en hombres infectados apoya también la posibilidad de exponentes de confusión [4].

En nuestra población de estudio, el 58% utilizaban dos métodos anticonceptivos muy frecuentes en el país (DIU y SPB) que no son métodos de barrera y, en general, el 86% refirieron que utilizaban un método que no ofrecía protección contra una ITS o ningún método; por lo tanto, suponemos que haya sido mayor la posibilidad de infección con el VPH. La representación de las pacientes con anticonceptivos hormonales fue muy baja.

Según la OMS, el hecho de que si el uso de anticonceptivos orales (en lo adelante AO) se asocia con un riesgo aumentado de cáncer cervical ha sido muy controversial. Los resultados publicados a inicios de 2002 demostraron que, entre las mujeres que resultaron positivas de infección de VPH, aquellas que habían usado anticonceptivos hormonales de 5 a 9 años tenían un aumento del riesgo de cáncer cervical de 2,8 veces mientras que aquellas que los habían usado por 10 años o más tenían un aumento del riesgo de 4 veces. Para poner estos resultados en una perspectiva de salud pública, se convocó un asesoramiento de expertos en marzo de 2002 que recomendaron no hacer cambios en la prescripción o el uso de anticonceptivos. Consideraron que el número excedente de cánceres cervicales asociados con el uso de AO es probablemente muy pequeño, que para las mujeres jóvenes saludables que no fumen los beneficios para la salud de estos anticonceptivos valen más que

los riesgos, que la mayoría de los casos de cáncer cervical se pueden prevenir mediante servicios de pesquias que pueden usar las mujeres que los usan y que, aún más, si dichos servicios no están disponibles, es probable que el riesgo asociado con un embarazo no deseado excedería el riesgo de cáncer cervical en la mayoría de las mujeres [20,21].

En su estudio De Vuyst y colaboradores [22] hallaron que el 23,4% de las mujeres de su investigación habían tenido cuatro o más parejas sexuales en su vida. Ya, en 2001, Schlecht y sus colaboradores [23] habían publicado que, de 1 789 mujeres con prueba positivas para el VPH al inicio de su estudio, el 34,9% había tenido dos o tres parejas sexuales en su vida y el 20,4% había tenido cuatro o más. En 2007, Dunne y sus colaboradores [24] muestran en su trabajo, que con un valor de significación estadística de $p < 0,001$, el 32% y el 35,3% de las mujeres con infección por el VPH habían tenido de tres a cinco y seis o más parejas sexuales, respectivamente.

En el grupo de mujeres que estudiaron Wiley y sus colaboradores [14] las mujeres que habían tenido cuatro o cinco parejas sexuales en su vida representaron el 54%, mientras que las que tuvieron uno solo el 9%.

Sin embargo, Flores y sus colaboradores [6] encontraron que el haber tenido tres o más parejas sexuales durante su vida no se asoció significativamente con riesgo de NIC de alto grado o cáncer en las mujeres con VPH, en ningunos de sus múltiples modelos de estudio. Aunque señalan que esto podría explicarse, en parte, porque la mayoría de las mujeres en su estudio reportaron un bajo número de parejas.

Castellsagué y Muñoz [25], en una monografía publicada en 2003 sobre cofactores en la carcinogénesis del VPH, describen que en la mayoría de los estudios de caso-control la paridad alta se ha encontrado asociada consistentemente al cáncer cervical. Refieren que la mayoría de los grandes estudios que restringen su análisis a las mujeres positivas al VPH también han reportado un aumento del riesgo de LIEAG y cáncer cervical con el incremento del número de embarazos. Los riesgos para estas entidades aumentaron significativamente con el incremento de nacidos vivos en un estudio en Costa Rica; hubo una asociación límite con la NIC III en el estudio de Manchester; pero dicha asociación no se halló en un estudio danés y en otro prospectivo en Estados Unidos, que explican por la baja paridad de las poblaciones de esos países [23]. Es-

to, también, pudo ser la causa de los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En un análisis conjunto de diez estudios de caso control, la IARC [12] plantea que este apoya la posibilidad de que el embarazo a término aumente el riesgo tanto de del cáncer in situ o invasor de células escamosas. También señala que las nulíparas tienen un riesgo menor que las multíparas y, que, entre estas últimas, hay una clara tendencia a que el riesgo se incremente con el aumento del número de embarazos que lleguen a término.

CONCLUSIONES

En las mujeres con lesión intraepitelial escamosa cervico-uterina de bajo grado existen cofactores de infección para el virus del papiloma humano propicios para el desarrollo del cáncer cervico-uterino.

REFERENCIAS

- [1] Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la Organización Mundial de la Salud, Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud de la Organización Mundial de la Salud, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Organización Panamericana de la Salud, Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino, Organismo Internacional de Energía Atómica, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, International Gynecologic Cancer Society, European Association for Palliative Care. Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales. 2.ed. Suiza: OMS, 2014. ISBN: 978-92-75-31879-9 <https://iris.paho.org/handles/10665.2/28512>
- [2] Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs: A Manual for Managers. Seattle: ACCP, 2004.
- [3] Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, Sanjosé S de et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol 2006;49 Supl 2:1-4.
- [4] Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev 2003;16(1):1-17.
- [5] Lau S, Franco EL. Management of low-grade cervical lesions in young women. CMAJ 2005;173(7):771-4.
- [6] Flores YN, Bishai DM, Shah KV, Lazcano-Ponce E, Löhrincz A, Hernández M et al. Factores de riesgo de cáncer cervical en mujeres VPH positivas en México. Salud Pública Mex 2008;50(1):49-58.
- [7] The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human Papillomavirus Testing for Triage of Women With Cytologic Evidence of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: Baseline Data From a Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2000;92:397-402.
- [8] Herdman C, Sherris J, Bishop A, Burns M, Coffey P, Erickson J, et al. Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cervicouterino. 3ra ed. Washington DC: OPS/OSP; 2002. p. 7-10.
- [9] Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E et al. Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females. JAMA 2001;285:2995-3002.
- [10] Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. El papel del varón en el cáncer cervical. Salud Publica Mex 2003;45 Supl 3:S345-53.
- [11] Bosch FX, Iftner T. The Aetiology of Cervical Cancer. NHSCSP Publication No 22. [serie en internet]. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2005. p. 17-39. [citado 12 Nov 2008]. Disponible en: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp22.pdf>.
- [12] Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2009;359:1093-101.
- [13] Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, Du Berger R, Ferenczy A et al. Modifiable Risk Factors Associated with Clearance of Type-Specific Cervical Human Papillomavirus Infections in a Cohort of University Students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;(14):1149-56.

- [14] Wiley DJ, Wiesmeier E, Masongsong E, Gyls KH, Koutsky LA, Ferris DG et al. Smokers at Higher Risk for Undetected Antibody for Oncogenic Human Papillomavirus Type 16 Infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):915-20.
- [15] Bulk S, Rozendaal L, Zielinski GD, Berkhof J, Franssen Daalmeijer NC, Snijders PJF et al. High-risk human papillomavirus is present in cytologically false-negative smears: an analysis of "normal" smears preceding CIN2/3. *J Clin Pathol* 2008;61:385-9.
- [16] Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2009;364(9446):1678-83.
- [17] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med*. 1998;338:423-8.
- [18] Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
- [19] Epstein RJ. Hormonal contraception and cervical cancer. *Lancet* 2008; 361:1915.
- [20] Kjellberg L, Hallmans G, Åhren A-M, Johansson R, Bergman F, Wadell et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2010;82(7):1332-8.
- [21] World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation. France: WHO, 2009.
- [22] De Vuyst H, Steyaert S, Van Renterghem LP, Claeys P, Muchiri L, Sitati S et al. Distribution of human papillomavirus in a family planning population in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis* 2003;30(2):137-142.
- [23] Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA et al. Persistent Human Papillomavirus Infection as a Predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *JAMA*, 2010;286(24):3106-14.
- [24] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *JAMA* 2007;297(8):813-9.
- [25] Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *[J Natl Cancer Inst Monogr]* 2009;31:20-8.