

ARTÍCULOS ORIGINALES

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN EL DEPARTAMENTO DEL CAUCA

Piedad Acosta, MD.* , Sulma Muñoz, Mg.** , Rosa Álvarez, Lic.** , Jannet Rodríguez, Lic.** ,
Leonora Orejuela, Biol.** , Yexania Arboleda, Biol.** , Hernán Sierra, Ph.D.**

RESUMEN

En Colombia, el cáncer de cuello uterino (CCU) constituye la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (16/100.000). La infección con VPH ha sido propuesta como una causa necesaria para CCU; sin embargo, no todas las mujeres infectadas desarrollan CCU. Por lo tanto, otros co-factores deben ser necesarios para la progresión del CCU. El objetivo de este estudio caso-control fue evaluar el papel de los principales factores de riesgo asociados a neoplasia cervical en mujeres del Departamento del Cauca. Después de la firma de un consentimiento informado, las mujeres fueron encuestadas para la obtención de datos socio-demográficos y de estilo de vida. A cada mujer se le tomó una biopsia cervical para diagnóstico histopatológico (casos) y una muestra de células exfoliadas (casos y controles) para posterior extracción de ADN y tipificación de VPH por PCR. Un total de 98 casos y 109 controles, apareados por edad y procedencia, fueron reclutados para este estudio. El estudio confirma la asociación entre VPH y el riesgo de neoplasia cervical (OR = 19.0, 95% IC = 8.20-44.2). Los datos sugieren que el inicio de relaciones sexuales a temprana edad (OR = 1.9, 95% IC = 0.78-4.61), la multiparidad (OR = 3.7, 95% IC = 1.32-10.5) y la exposición a carcinógenos presentes en el humo de leña (OR = 6.4, 95% IC = 2.25-18.3) son importantes co-factores de riesgo para neoplasia cervical. Estos resultados brindan información valiosa a las instituciones de salud pública para desarrollar mejores programas de promoción y prevención de neoplasia cervical.

Palabras clave: *Cáncer de cuello uterino, factores de riesgo, virus del papiloma humano, Cauca, Colombia.*

Recibido para evaluación: Agosto 31 de 2004. Aprobado para publicación: Septiembre 9 de 2004

- * Docente, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.
** Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA), Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.

Correspondencia: Hernán Sierra, Ph.D. Director de Investigaciones, Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Cra. 6 No. 14N-02, Popayán, Colombia. Telefax: (572) 820 9872. Email: hsierra@unicauca.edu.co

INTRODUCCIÓN

Según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), el cáncer de cuello uterino (CCU) ocupa el segundo lugar en incidencia a nivel mundial (52.000 nuevos casos/año), después del cáncer de seno.¹ Más de 200.000 muertes son registradas cada año, predominantemente en naciones en vía de desarrollo y en mujeres de bajos recursos económicos en edades entre 15-64 años; registrando 25.000 muertes anuales en países de Latinoamérica y el Caribe.^{2,3} En Colombia, el CCU también constituye la segunda causa de mortalidad en mujeres (16/100.000) y registra una incidencia de 32 por cada 100.000 mujeres.⁴ Según los registros correspondientes a los años 1989-1993 del Instituto Nacional de Cancerología, alrededor de 81% de los casos de CCU representaron estadios avanzados de cáncer. En el Cauca, según la Dirección Departamental de Salud, el CCU es la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, registrando un promedio de 38 muertes por año en la última década.

A pesar de que los mecanismos exactos para la iniciación del CCU no son claros, existe una asociación causal entre infecciones persistentes con el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (Ej. VPH-16, -18) y el desarrollo de esta patología.⁵ Las células basales del epitelio cervical diferenciado infectadas con el VPH pueden iniciar lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (NIC I). Bajo circunstancias desconocidas, estas lesiones pueden revertirse, persistir ó progresar.⁶ Las posibilidades de regresión espontánea de un lesión de bajo grado es del 50 al 60%.⁷ Una carga viral muy elevada permite la progresión hacia lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC II y III) y eventualmente a carcinoma *in situ* o cáncer micro-invasor.⁸ Estudios de tipo caso-control, series de casos y de prevalencia, soportados por estudios de biología molecular, demuestran la presencia de VPH en un 90-100% de los especímenes colectados en pacientes con CCU, en comparación a un 5-20% en muestras de mujeres sanas seleccionadas como controles.⁹ En este contexto, la infección con VPH ha sido propuesta como la primera "causa necesaria" para el desarrollo de CCU.¹⁰ Sin embargo, no todas las mujeres infectadas con VPH desarrollan CCU, existiendo esta infección con frecuencia en mujeres sanas.¹¹ Por lo tanto, otros co-factores deben ser necesarios para la promoción y progresión de la carcinogénesis en el cuello uterino.¹²

En vista de que la infección con VPH es considerada una enfermedad de transmisión sexual, se han conducido varias investigaciones para revelar los factores de riesgo asociados a la actividad sexual; en particular, las mujeres que hayan tenido relaciones sexuales a una edad temprana o

varios compañeros sexuales, tienden a presentar un mayor riesgo de desarrollar CCU.¹³ Además, varios factores ambientales que han sido históricamente relacionados con el CCU están siendo analizados. Estos incluyen factores hormonales (uso de anticonceptivos orales y multiparidad), otras enfermedades de transmisión sexual (por ejemplo, *Chlamydia trachomatis*), consumo de cigarrillo y factores dietéticos.¹⁰ Otro factor ambiental de interés es la contaminación del aire con sustancias químicas que pueden causar cáncer. En un estudio caso-control se presentó evidencia sugestiva de un incremento en el riesgo de CCU en mujeres que habían estado expuestas al humo de leña, como combustible en la cocina.¹⁴

Aunque estos factores son hoy en día considerados indicadores de la probabilidad de exposición a VPH (actividad sexual) o co-factores dada la presencia de infección con VPH (factores ambientales), su contribución a la carcinogénesis del cuello uterino puede variar considerablemente en diferentes regiones geográficas, y por lo tanto, debe ser investigada.¹⁰ El presente estudio caso-control tuvo como objetivo evaluar el papel de los principales factores de riesgo asociados a neoplasia cervical en mujeres del Departamento del Cauca.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio y muestreo

Este estudio prospectivo de casos y controles, se realizó en mujeres (³ 18 años de edad) que asistieron al Centro de Patología Cervico-Uterina (CPCU) del Hospital Susana López de Valencia (HSLV) de la Ciudad de Popayán, entre los años 2002 al 2003. Después de la firma voluntaria del consentimiento informado, según lo dispuesto en la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, las participantes fueron entrevistadas a través de un cuestionario para obtener información sobre variables socio-demográficas, nivel educativo, consumo de cigarrillo y bebidas alcohólicas, historia sexual y reproductiva, uso de anticonceptivos y exposición directa al humo de leña en la cocina. Los cuestionarios fueron codificados para proteger la confidencialidad de las participantes.

Los casos (n = 98) se seleccionaron entre las mujeres remitidas al CPCU para colposcopia por previo diagnóstico de una citología anormal. A cada paciente se le tomó una biopsia cervical para diagnóstico histopatológico de la lesión y una muestra de células exfoliadas del cuello uterino para posterior extracción de ADN y tipificación de VPH por PCR. Se incluyeron como casos a aquellas mujeres con lesiones

intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC II y III) o con carcinoma *in situ*. No se incluyeron en el estudio pacientes diagnosticadas con lesiones cervicales intraepiteliales de bajo grado (NIC I), dado que un gran porcentaje de estas lesiones pueden revertirse espontáneamente, mientras que las lesiones de alto grado típicamente persisten y pueden progresar a cáncer.⁶

Los *controles* (n = 109) fueron definidos como mujeres con un cuello uterino sano, con citología "normal" en el último año y sin historia previa de tratamiento por infección con VPH (Ej. crioterapia). Los controles se parearon con los casos según edad (± 5 años) y procedencia (urbana o rural), siendo colectados en los servicios de citología del Hospital Nivel I del Bordo, Hospital Nivel I de Piendamó y el HSLV y Profamilia en Popayán. Una muestra de células exfoliadas del cuello uterino fue tomada a cada control para tipificación de VPH.

Los *criterios de exclusión* del estudio fueron exposición a drogas quimo-terapéuticas, enfermedades crónicas, historia familiar de cáncer, que no se deseara participar en el estudio o que su estado de salud no se lo permitiera. Todos los procedimientos y protocolos utilizados en el estudio fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la Universidad del Cauca.

Extracción de ADN y tipificación de VPH

El ADN genómico fue extraído de células exfoliadas cervicales utilizando la técnica por Chelex (SIGMA, No. C7901).¹⁵ Todas las muestras de ADN fueron almacenadas en viales criogénicos a -20°C hasta su utilización. El VPH fue detectado molecularmente con el uso de cebadores diseñados para reconocer regiones de los genes E1 y E7.¹⁶ Estos cebadores reconocen VPH de bajo (tipos 6 y 11) y alto riesgo (tipos 16, 18, 31, 32, 33, 35, 40, 42, 45, 52, y 58). En resumen, la reacción de PCR (50 mL) consistió de 100 ng de ADN, 35 pmol de cada cebador: 1S, 3S, y 1AS. Se agregó 200 mmol de dNTPs, 5 mL de 10X PCR buffer, 1.5 mM MgCl_2 , y 2 U de Taq DNA polymerase (No. M1865, Promega, Madison, WI, USA). Las condiciones de PCR consistieron de 4 min a 94°C , seguido por 35 ciclos de 94°C por 40 seg, 56°C por 30 seg, 72°C por 30 seg, y un paso final de 72°C por 10 min. Los productos de amplificación fueron separados por electroforesis usando un gel de 3:1 Nusieve Agarose al 2.5% corriendo a 80 voltios por 40 min.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 10 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Las

diferencias entre las medias de las variables de los casos (n = 98) y los controles (n = 109) se evaluaron mediante la prueba de la *t* de Student y la distribución de variables, mediante la prueba de χ^2 . Para determinar la asociación entre cada variable y riesgo a neoplasia cervical, el valor dicotómico de estado del sujeto (caso vs. control) fue comparado con cada variable para estimar el riesgo (OR) y los intervalos de confianza al 95%, utilizando un modelo de regresión logístico múltiple.¹⁷ Los OR fueron ajustados por VPH (presencia vs. ausencia), edad (variable continua), lugar de procedencia (urbano vs. rural) y nivel educativo (ninguno, primaria, secundaria o superior), según se indica en el texto. Las pruebas de χ^2 generadas por el modelo evaluaron la hipótesis nula de no asociación entre el estado de cada sujeto y cada variable. Un nivel de probabilidad menor de 0.05 ($p < 0.05$) fue utilizado como criterio de significancia estadística. Los valores de probabilidad reportados corresponden a pruebas de dos colas.

RESULTADOS

Características de la población de estudio

Un total de 207 mujeres fueron reclutadas para este estudio (98 casos y 109 controles). Los diagnósticos histopatológicos de los casos correspondieron a 16 (16%) NIC II, 35 (36%) NIC III y 47 (48%) carcinomas *in situ*. Ninguno de los casos había sido sometido a radio o quimioterapia al momento de ingresar al estudio. Como se indica en el Tabla 1, la edad promedio de los casos fue 44.15 ± 14.30 años, el caso más joven fue de 20 años y el más adulto de 80 años. Un total de 47 (48%) casos se encontraron en edades entre los 18 y 40 años, periodo considerado como óptimo para la reproductividad femenina. La mayoría de los casos procedían de áreas rurales (78%). No se observaron diferencias significativas en las variables de pareamiento (edad y procedencia) entre los casos y los controles ($p > 0.05$). Solamente 3 de los 98 casos reportaron el consumo de cigarrillo, el restante 97% de la población afirmó nunca haber fumado y este porcentaje no varió en comparación a los controles. El consumo de bebidas alcohólicas estuvo presente en el 16% de los casos y su distribución fue similar en los controles. El 52% de los casos reportaron no poseer ningún tipo de formación académica en comparación a un 25% en los controles. Tan solo un 7% de los casos reportaron un nivel educativo igual o superior al de secundaria, mientras que los controles sumaron un 30%. En cuanto al nivel de educación primaria, no hubo diferencia significativa en las proporciones para casos y controles.

Principales factores de riesgo

El Tabla 2 muestra los principales factores y el riesgo (OR) asociado a neoplasia cervical. La infección con VPH fue un factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo de neoplasia cervical (OR = 17.1, IC 95% = 7.80-37.6), estando presente en 91% de los casos en comparación a un 36% en los controles. Después de ajustar en el modelo de regresión logística múltiple con las potenciales variables de confusión (Edad, procedencia y nivel educativo), el riesgo de neoplasia cervical fue 19 veces mayor dada la presencia de VPH. Un análisis posterior de las mujeres positivas para la infección con VPH, indicó que los casos (n = 89) presentaron mayor prevalencia de infección en los grupos de 31-40 años (33%) y > 50 años (33%); en comparación, los contro-

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio.

Características	Casos (%)	Controles (%)	P
Total	98 (100)	109 (100)	N.A.
Edad (años)			
Media ± DS	44.15 ± 14.30	42.86 ± 10.14	0.451 ^a
18-30	16 (16)	16 (15)	
31-40	31 (32)	31 (28)	
41-50	18 (18)	35 (32)	
> 50	33 (34)	27 (25)	0.140 ^b
Procedencia			
Urbana	22 (22)	32 (29)	
Rural	76 (78)	77 (71)	0.272 ^b
Consumo de cigarrillo			
Si	3 (3)	3 (3)	
No	95 (97)	106 (97)	1.000 ^b
Consumo de alcohol			
Nunca	38 (39)	40 (37)	
1-2 veces/mes	16 (16)	18 (16)	
1-2 veces/año	44 (45)	51 (47)	0.951 ^b
Nivel educativo			
Ninguno	51 (52)	27 (25)	
Primaria	40 (41)	49 (45)	
Secundaria	6 (6)	19 (17)	
Superior	1 (1)	14 (13)	0.001 ^b

P: probabilidad; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; DS: desviación estándar.

^a Prueba de *t* para la comparación de medias.

^b Prueba de χ^2 para la comparación de proporciones.

les (n = 39) presentaron distribuciones similares en los diferentes grupos etarios ($p = 0.468$). En cuanto a nivel educativo, 53% de los casos no poseían formación académica, 39% había continuado sus estudios hasta primaria y solamente un 8% poseía un nivel educativo ³ a secundaria. A diferencia, los controles indicaron poseer un nivel educativo ³ a primaria en un 80% ($p < 0.001$). Respecto a la procedencia, tanto los casos como los controles positivos para VPH fueron en su mayoría procedentes de áreas rurales (68/89 vs. 24/39, $p = 0.093$).

Aunque los casos tendieron a presentar una mayor proporción (Tabla 2), haber tenido la primera relación sexual a una edad ≤ 17 años (OR = 1.6, IC 95% = 0.71-3.39) o > 2 compañeros sexuales (OR = 1.5, IC 95% = 0.70-3.38) no afectó significativamente el riesgo de neoplasia cervical, antes y después de ajustar por las variables de confusión (HPV, edad, procedencia y nivel educativo). En un análisis posterior, la diferencia de medias (\pm desviación estándar) entre edad a la primera relación sexual (17.24 \pm 3.57 vs. 17.61 \pm 3.69, $p = 0.476$) y el número de compañeros sexuales (2.53 \pm 2.56 vs. 2.64 \pm 2.89, $p = 0.770$) no fue estadísticamente significativa entre casos y controles, respectivamente.

El número de partos vario desde 1 hasta 15 en la población de estudio. La mayoría de los casos (74%) reportaron tener > 3 partos, lo cual estuvo asociado con un riesgo de neoplasia cervical 4.1 veces mayor en los casos en comparación con los controles (Tabla 2). A su vez, el número promedio de partos en la población de casos fue significativamente mayor en relación a los controles (5.34 \pm 2.56 vs. 3.81 \pm 2.46, $p < 0.001$, respectivamente).

El uso de anticonceptivos fue mayor en los controles (73%) en comparación con los casos (54%), lo que redujo el riesgo de neoplasia cervical en un 60%, incluso después de ajustar por las variables de confusión (OR = 0.4, IC 95% = 0.17-0.95) (Tabla 2). Los anticonceptivos más frecuentemente usados, tanto para casos como para controles, fueron el dispositivo intrauterino (DIU), la píldora, la inyección y el condón. Otros anticonceptivos usados fueron el diafragma y óvulos espermicidas. Al analizar el riesgo según el tipo de anticonceptivo, los métodos de barrera tendieron a disminuir el riesgo, pero este no fue significativo. Los métodos hormonales también tendieron a reducir el riesgo, pero solamente la píldora fue asociada a una reducción significativa en el riesgo; en particular, en mujeres que la habían usado por más de 5 años (OR = 0.2, IC 95% = 0.05-0.82).

El uso de leña como combustible en la cocina fue mayor en los casos (66%) en comparación a los controles (26%), generando un riesgo de neoplasia cervical 5.7 veces mayor en

Tabla 2. Principales factores y riesgo (OR) asociado a neoplasia cervical en el Cauca.

Variables	Casos (%)	Controles (%)	OR (IC 95%)	OR ajustado ^a (IC 95%)
Total	98 (100)	109 (100)		
VPH alto riesgo				
Negativo	9 (9)	70 (64)	1.0 ^b	
Positivo	89 (91)	39 (36)	17.1 (7.80-37.6)	19.0 (8.20-44.2) ^c
Edad primera relación sexual				
> 17 años	34 (35)	50 (46)	1.0	
≤ 17	64 (65)	59 (54)	1.6 (0.90-2.75)	1.6 (0.71-3.39)
No. compañeros sexuales				
≤ 2	64 (65)	76 (70)	1.0	
> 2	34 (35)	33 (30)	1.2 (0.68-2.19)	1.5 (0.70-3.38)
Paridad				
≤ 3	25 (26)	58 (53)	1.0	
> 3	73 (74)	51 (47)	3.5 (1.94-6.28)	4.1 (1.62-10.6) ^c
Uso de anticonceptivos				
No	45 (46)	29 (27)	1.0	
Si	53 (54)	80 (73)	0.4 (0.24-0.76)	0.4 (0.17-0.95) ^c
Barrera	38 (39)	41 (38)	0.6 (0.3-1.08)	0.7 (0.25-1.81)
DIU	35 (36)	36 (33)	0.6 (0.32-1.21)	0.6 (0.24-1.78)
Condón	2 (2)	3 (3)	0.4 (0.07-2.73)	0.4 (0.03-6.36)
Otros	1 (1)	2 (2)	0.3 (0.03-3.71)	0.4 (0.02-7.67)
Hormonales	15 (15)	39 (35)	0.3 (0.11-0.51)	0.3 (0.09-0.78) ^c
Inyección	3 (3)	9 (8)	0.2 (0.05-0.86)	0.7 (0.08-6.55)
Píldora	12 (12)	30 (27)	0.3 (0.11-0.58)	0.2 (0.07-0.73) ^c
Nunca	86 (88)	79 (72)	1.0	
≤ 5 años	8 (8)	17 (16)	0.4 (0.18-1.06)	0.6 (0.18-1.95)
> 5	4 (4)	13 (12)	0.3 (0.09-0.90)	0.2 (0.05-0.82) ^c
Exposición a humo de leña				
No	33 (34)	81 (74)	1.0	
Si	65 (66)	28 (26)	5.7 (3.13-10.38)	7.3 (3.00-19.4) ^c
1-15 años	6 (6)	3 (3)	4.9 (1.16-20.80)	7.5 (0.92-61.8)
16-45	41 (42)	19 (17)	5.3 (2.70-10.43)	5.3 (1.90-14.7) ^c
> 45	18 (18)	6 (6)	7.4 (2.68-20.19)	16.1 (3.53-73.5) ^c

IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano; DIU: dispositivo intrauterino.

^a Riesgo ajustado, estimado en un modelo de regresión logística múltiple agregando la variables independientes VPH, edad, procedencia y nivel educativo.

^b Categoría de referencia.

^c $p < 0.05$, según prueba de χ^2 calculada por el modelo de regresión logística múltiple.

los casos, el cual aumentó significativamente hasta 7.3 una vez se ajustó por las variables de confusión (IC 95% = 3.00-19.4) (Tabla 2). Al analizar el promedio de años que las mujeres habían estado expuestas al humo de leña, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles (34.29 ± 14.69 vs. 33.75 ± 10.56 , $p = 0.860$, respectivamente). Sin embargo, al categorizar las mujeres por periodos de exposición (Tabla 2), se observó un aumento en el riesgo dependiente del tiempo de exposición, el cual se mantuvo después del ajuste por variables de confu-

sión para las categorías 16-45 y > 45 años, esta última registrando el mayor riesgo (OR = 16.1, IC 95% = 3.53-73.5).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio caso-control realizado en el Departamento del Cauca para establecer el papel de los principales factores de riesgo asociados a neoplasia cervical. El uso de un cuestionario detallado para la obtención de variables

socio-demográficas, la identificación precisa de los casos y controles, y el diagnóstico molecular de VPH, permitió realizar un adecuado análisis de riesgo (OR), ajustando por las potenciales variables de confusión. Los casos estuvieron caracterizados por ser mujeres, en su mayoría, procedentes de áreas rurales y con un nivel educativo bajo (£ primaria), características poblacionales que han sido previamente descritas en la literatura como factores de alto riesgo para el desarrollo de CCU.^{18,19} Estos resultados resaltan la necesidad de mejorar los programas de screening en las áreas rurales que permita la detección temprana y el tratamiento de las lesiones precursoras de CCU. A su vez, indican la importancia que tiene la educación secundaria y superior en estimular a las mujeres para adoptar estilos de vida que reduzcan el riesgo a CCU.

Uno de los mayores hallazgos en la etiología del cáncer en humanos ha sido la asociación del VPH con la generación de displasia en el tejido del cuello uterino.²⁰ Más de 100 tipos de VPH han sido caracterizados mediante técnicas de secuenciación genómica, de los cuales 30 tienen la capacidad de causar infección en la mucosa genital.²¹ Estos tipos genitales son conocidos como de "alto-riesgo" (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52), dada su asociación con el desarrollo de NIC II y III y carcinoma *in situ*.⁶ El presente estudio muestra que la infección con VPH es un factor de riesgo importante para neoplasia cervical en el Departamento del Cauca, ocurriendo en 91% de los casos. Esta frecuencia esta acorde con estudios epidemiológicos recientes que indican la presencia de VPH en más del 90% de los casos de CCU.^{10,22} De otro lado, la frecuencia de infección con VPH fue de 36% en los controles, una cifra relativamente alta en comparación con estudios realizados en áreas urbanas en Colombia (10-15%)^{23,24}, pero muy similar con otros estudios realizados en áreas rurales en Latinoamérica (26-36%).^{14,25,26} La alta prevalencia de infección con VPH en la población, podría ser una de las causas de la alta incidencia de CCU en el Departamento del Cauca. Al igual que otros estudios^{25,27}, la prevalencia de infección con VPH presentó dos picos en la población Caucaña, uno entre los 31-40 años de edad y otro para > 50 años. Existen varias hipótesis para este comportamiento en prevalencia: el primer pico se asocia con el tiempo necesario para desarrollar neoplasia cervical, una vez se ha infectado con VPH. El segundo pico puede indicar una reactivación de una infección latente con VPH o que la posibilidad de identificación de VPH haya aumentado en la medida que los cambios atróficos posmenopáusicos ocurren en el tejido del cuello uterino.²⁸ Estos datos no solamente señalan que se debe procurar por mantener en los programas de citología a las mujeres > 50 años, sino también que es necesario realizar investigaciones para identificar las barreras logísticas y

culturales que dificultan este seguimiento y conocer las causas de la reactivación de la infección con VPH en este grupo etario.

Después de la primera demostración científica de la transmisión sexual de las verrugas genitales (Codiloma acuminata)²⁹, ésta ruta ha sido considerada la vía más importante para contraer infección con VPH. Desde entonces, se han realizado un gran número de estudios para elucidar si la actividad sexual aumenta el riesgo de CCU.¹³ Aunque varios estudios han reportado que el número de compañeros sexuales esta asociado con el riesgo de CCU³⁰, parece ser que este parámetro solo expresa la probabilidad de infección con VPH; convirtiéndose estadísticamente irrelevante frente a las nuevas técnicas moleculares para detectar la presencia de VPH.¹⁰ De otro lado, la edad a la primera relación sexual parece ser un factor de riesgo independiente.^{31,32} En el presente estudio, el número de compañeros sexuales no afecto el riesgo de neoplasia cervical, mientras que haber tenido la primera relación sexual a una edad temprana estuvo relacionado con neoplasia cervical en el grupo etario más joven (18-30 años). Lo último sugiere que existe un periodo de susceptibilidad al potencial oncogénico de VPH. Se ha demostrado que el cuello uterino es más vulnerable durante la menarquia, cuando el tejido escamocolumnar sufre metaplasia y una infección con VPH podría alcanzar el tejido basal y establecer una infección persistente.¹⁰

La multiparidad ha sido asociada consistentemente con un mayor riesgo de CCU; en el análisis restringido de mujeres VPH positivas, también se ha reportado un incremento en el riesgo de NIC II y III y carcinoma *in situ* asociado con un incremento en el número de partos.³³ En el presente estudio, se observó una fuerte asociación entre la multiparidad y el riesgo de neoplasia cervical, especialmente en las mujeres VPH positivas. Estos resultados son acordes con un estudio multi-centro realizado por la IARC, en el cual mujeres VPH positivas que fueron multiparas (≥ 7) presentaron un riesgo dos veces mayor de CCU en comparación a mujeres VPH positivas que reportaron un número £ 2 partos.³⁴ La multiparidad podría estar asociada al desarrollo de neoplasia cervical debido a que esta mantiene la zona de transformación en la exocervix por muchos años, facilitando la exposición directa al VPH y otros co-factores oncogénicos.³⁵ Además, los cambios hormonales inducidos por el embarazo (altos niveles de estrógeno y progesterona) también podrían modular la respuesta inmune al VPH e influenciar el riesgo de persistencia de la infección y la progresión hacia el cáncer.³⁶

En el presente estudio, el uso de métodos anticonceptivos de barrera estuvo asociado, aunque no significativamente,

con una reducción en el riesgo de neoplasia cervical. Otros estudios también han reportado el uso de métodos de barrera como factor protector para CCU.³⁷ De otro lado, la evidencia sobre la asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el CCU no es consistente. Varios estudios que han investigado mujeres positivas para VPH no han encontrado asociaciones con el uso de anticonceptivos orales o han reportado asociaciones muy débiles.³⁸ En el presente estudio, el uso de anticonceptivos orales redujo notablemente el riesgo de CCU; en particular, en mujeres con uso mayor a 5 años. Estos resultados son contrarios al estudio multi-centro realizado por la IARC, el cual indica que el uso prolongado de anticonceptivos orales (≥ 5 años) es un co-factor que incrementa el riesgo de CCU en mujeres positivas para VPH.³⁹ Una posible explicación para esta diferencia en el riesgo es que, en general, los casos tuvieron un nivel educativo inferior en comparación a los controles, lo cual está asociado con un nivel socio-económico bajo, y por lo tanto, reduce la capacidad de adquisición de anticonceptivos orales. Además, el continuo seguimiento citológico que se recomienda hacer a las mujeres que utilizan anticonceptivos orales, pudo influenciar la reducción de riesgo en los controles que los consumen.³⁷⁻³⁹ En cualquier instancia, el tamaño de muestra del presente estudio no tiene suficiente poder estadístico, por lo que es necesario ampliar la muestra para poder discriminar entre estas posibles explicaciones.

La contaminación del aire a través de la combustión de la leña, ha sido asociada con el desarrollo de cáncer de pulmón y del tracto aero-digestivo superior.^{40,41} Durante la combustión de la leña se liberan monóxido de carbono, óxidos de sulfuro y nitrógeno, mezclas de hidrocarburos aromáticos policíclicos y otras partículas, los cuales han sido clasificados por la IARC como posibles carcinógenos a humanos.⁴² En el presente estudio, el riesgo de neoplasia cervical fue de 5.3 para mujeres entre 16-45 años de exposición al humo de leña y de 16.1 para mujeres expuestas > 45 años (Tabla 2); esta asociación también se mantuvo fuerte (OR = 4.9) en mujeres VPH positivas, incluso después de ajustar por edad, procedencia y nivel educativo (Cuadro 3). Estos resultados sugieren que la exposición al humo de leña es un importante co-factor de riesgo para neoplasia cervical, particularmente en las mujeres infectadas con VPH. Estas observaciones son soportadas por un estudio realizado en Honduras, en el cual el riesgo de neoplasia cervical en mujeres VPH positivas fue dependiente del tiempo de exposición a humo de leña.⁴³ Es posible que la exposición al humo de leña por varios años pueda tener un efecto biológico en la progresión de las lesiones pre-neoplásicas del epitelio cervical, al favorecer la aparición de un tumor una vez el VPH ha creado las condiciones necesarias para ejercer sus efectos oncogénicos.

En conclusión, el presente estudio confirma la asociación entre VPH y el riesgo de neoplasia cervical (NIC II, NIC III y carcinoma *in situ*). Además, demuestra la necesidad de fomentar la educación como medio para promover un estilo de vida saludable en la población rural. Los datos sugieren que el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, la multiparidad y la exposición a carcinógenos ambientales presentes en el humo de leña son importantes co-factores de riesgo para neoplasia cervical. Estos resultados brindan información valiosa a las instituciones de salud pública para desarrollar mejores programas de promoción y prevención de neoplasia cervical en el Departamento del Cauca.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue financiado por el Programa de Retorno de Becarios de Colciencias, a través del Observatorio Colombiano de Ciencia y Tecnología (Código 1103-04-11087). Los autores expresan su agradecimiento a las Vicerrectorías de Investigaciones y Administrativa, a la Fundación de Apoyo y a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca por su colaboración y apoyo logístico. También agradecen a los profesionales y pacientes del Hospital Nivel I del Bordo, Hospital Nivel I de Piendamó y Hospital Susana López de Valencia y Profamilia en Popayán, y al personal del Laboratorio de Genética Humana de la Universidad del Cauca por su participación y asistencia en el desarrollo de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Parkin DM, Pisani P, Ferlay J.** Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
2. **National Institute of Health.** Cervical cancer. NIH Consensus Statement 1996;14:1-38.
3. **Bishop A, Sherris J, Tsu VD, Kilbourne-Brook M.** Cervical dysplasia treatment: key issues for developing countries. *Bull Pan Am Health Organ* 1996;30:378-386.
4. **Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J.** Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.
5. **Schiffman MH.** New epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1345-1347.
6. **Schneider A.** Natural history of genital papillomavirus infections. *Intervirol* 1994;37:201-214.
7. **Arends MJ, Buckley CH, Wells M.** Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998;51:96-103.

8. **Schneider A, Kirchhoff T, Meinhardt G, Gissmann L.** Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992;79:683-688.
9. **Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
10. **Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
11. **Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC, Becker TM, Greer CE, Hildesheim A, et al.** Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis* 1993;20:286-289.
12. **Au WW, Sierra-Torres CH, Tyring SK.** Acquired and genetic susceptibility to cervical cancer. *Mutat Res* 2003;544:361-364.
13. **Muñoz N.** Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-5.
14. **Ferrera A, Velema JP, Figueroa M, Bulnes R, Toro LA, Claros JM, et al.** Co-factors related to the causal relationship between human papillomavirus and invasive cervical cancer in Honduras. *Int J Epidemiol* 2000;29:817-825.
15. **Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R.** Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 1991;10:506-513.
16. **Pizzighella S, Pisoni G, Bevilacqua F, Vaona A, Palu G.** Simultaneous polymerase chain reaction detection and restriction typing for the diagnosis of human genital papillomavirus infection. *J Virol Methods* 1995;55:245-256.
17. **Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A.** Applied regression analysis and other multivariate methods. Pacific Grove, CA: Duxbury Press; 1997.
18. **Claeys P, Gonzalez C, Gonzalez M, Page H, Bello RE, Temmerman M.** Determinants of cervical cancer screening in a poor area: results of a population-based survey in Rivas, Nicaragua. *Trop Med Int Health* 2002;7:935-941.
19. **Palacio-Mejia LS, Rangel-Gomez G, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E.** Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3:S315-S325.
20. **zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW.** Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974;13:650-656.
21. **Bonnez W.** The 18th International Papillomavirus Conference. *Antivir Ther* 2000;5:279-283.
22. **Sierra-Torres CH, Au WW, Arrastia CD, Cajas-Salazar N, Robazetti SC, Payne DA, et al.** Polymorphisms for chemical metabolizing genes and risk for cervical neoplasia. *Environ Mol Mutagen* 2003;41:69-76.
23. **Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al.** The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-749.
24. **Molano M, Posso H, Weiderpass E, Van Den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al.** Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002;87:324-333.
25. **Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al.** Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:464-474.
26. **de Lima Soares V, de Mesquita AM, Cavalcante FG, Silva ZP, Hora V, Diedrich T, et al.** Sexually transmitted infections in a female population in rural north-east Brazil: prevalence, morbidity and risk factors. *Trop Med Int Health* 2003;8:595-603.
27. **Melkert PW, Hopman E, Van Den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP, et al.** Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-923.
28. **Wright TC, Jr.** Pathogenesis and diagnosis of preinvasive lesions of the lower genital tract. En: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp 735-74.
29. **Jordan JA.** The diagnosis and management of premalignant conditions of the cervix. *Clin Obstet Gynaecol* 1976;3:295-315.
30. **zur Hausen H.** Papillomavirus infections — A major cause of human cancers. *Biochem Biophys Acta* 1996;1288:F55-78.
31. **Brinton LA, Hoover RN.** Epidemiology of gynecologic cancers. En: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp 3-27.
32. **Sierra-Torres CH, Tyring SK, Au WW.** Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:617-625.

33. **Castellsague X, Muñoz N.** Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-28.
34. **Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herroero R, Smith JS, et al.** Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093-1101.
35. **Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR.** Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1996;74:488-490.
36. **Sethi S, Muller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, et al.** Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:360-364.
37. **Coker AL, Sanders LC, Bond SM, Gerasimova T, Pirisi L.** Hormonal and barrier methods of contraception, oncogenic human papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:441-449.
38. **Lacey JV, Jr., Brinton LA, Abbas FM, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, et al.** Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:1079-1085.
39. **Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al.** Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-1092.
40. **Kleinerman RA, Wang Z, Wang L, Metayer C, Zhang S, Brenner AV, et al.** Lung cancer and indoor exposure to coal and biomass in rural China. *J Occup Environ Med* 2002;44:338-344.
41. **Pintos J, Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Cu-rado MP.** Use of wood stoves and risk of cancers of the upper aero-digestive tract: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1998;27:936-940.
42. **International Agency for Research on Cancer.** Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. *IARC Sci Publ* 1986;38:1-421.
43. **Velema JP, Ferrera A, Figueroa M, Bulnes R, Toro LA, de Barahona O, et al.** Burning wood in the kitchen increases the risk of cervical neoplasia in HPV-infected women in Honduras. *Int J Cancer* 2002;97:536-541.