

Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN EL MUNICIPIO CERRO

Dr. Armando Rodríguez Salvá,¹ Dr. Ángel A. Echavarría Aguilera,² Dr. Pedro Murlá Alonso³ y Dr. Carlos Vázquez González²

RESUMEN

Se realiza un estudio de casos y controles, con el objetivo de identificar los grupos de alto riesgo del carcinoma cervicouterino, como base para la orientación adecuada en su control. Se seleccionaron como casos las 67 pacientes diagnosticadas con cáncer localizado e invasivo por el Programa Nacional de Diagnóstico Precoz de Cáncer Cervicouterino durante el período 1995 y 1996; como controles se tomaron las 134 mujeres sanas de similar distribución por edad (± 5 años) y zona de residencia, a quienes se les había realizado la prueba citológica con resultados negativos. Se estimó la significación estadística y el riesgo relativo mediante la razón de productos cruzados. Los resultados indican como factores de riesgo, la baja escolaridad, el comienzo de las relaciones sexuales en edades tempranas, el embarazo precoz, la paridad, el cambio frecuente de pareja, el uso de anticonceptivos orales, las relaciones sexuales anales y durante el período menstrual, así como el hábito de fumar. Fueron establecidos como factores protectores el uso del condón y el realizarse la prueba citológica con la periodicidad recomendada por el Programa.

Descriptores DeCS: NEOPLASMAS DEL CUELLO UTERINO/epidemiología; FACTORES DE RIESGO; NEOPLASMAS DEL CUELLO UTERINO/prevenición & control; PROGRAMAS NACIONALES DE SALUD; MEDICOS DE FAMILIA.

El cáncer del cuello del útero, constituye una de las localizaciones más frecuentes de incidencia y mortalidad por cáncer en el sexo femenino en casi todo el mun-

do, con alrededor de medio millón de casos nuevos reportados en la década del 80.¹

En los países industrializados ha cedido los primeros lugares a los cánceres de

¹ Especialista de I Grado en Epidemiología y Administración de Salud. Investigador Agregado. Instructor de la Facultad "Calixto García". Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM).

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Docente "Antonio Maceo", municipio Cerro.

³ Master en Salud Ambiental. Especialista de I Grado en Administración de Salud. INHEM.

mama, pulmón y colon, entre otros. Sin embargo, el cáncer invasor del cuello del útero es la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres de los países en desarrollo y sus tasas de incidencia en la región de América Latina y el Caribe se encuentra entre las más altas del mundo. En Cuba, ha venido ocupando entre los lugares tercero y cuarto en incidencia, y del tercero al quinto en mortalidad.² El municipio Cerro no es ajeno a esta situación, constituye una de las principales causas de muerte entre sus habitantes.

El diagnóstico precoz de lesiones premalignas y del cáncer cervicouterino, permite mantener la salud y la capacidad de trabajo de la mujer, con medidas organizativas y el perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico precoz de este tipo de neoplasia. Fundamentados en estos criterios, el Ministerio de Salud Pública de Cuba, desarrolla desde 1967 un programa para el diagnóstico precoz del cáncer cervicouterino, que fue revisado en 1993. Su objetivo general es disminuir la mortalidad y conocer la morbilidad de dicha enfermedad, con la detección precoz en su estadio clínico, lo que posibilita terapias eficaces.

La distribución geográfica de este cáncer se relaciona con algunos factores del medio ambiente y estilo de vida, como relaciones sexuales tempranas, multiparidad, higiene inadecuada, niveles socioeconómico y educacional bajos, uso prolongado de anticonceptivos orales, dieta, tabaquismo y comportamiento sexual inadecuado (promiscuidad) en ambos sexos. Además, al parecer existe asociación entre las formas invasivas del cáncer cervicouterino y los virus del papiloma humano y del herpes simple tipo II.

Por lo antes expresado, se propone como objetivo de este trabajo valorar el comportamiento del Programa Nacional de

Diagnóstico Precoz del Cáncer Cervicouterino (PNDPCCU) y la asociación de algunas características individuales de riesgo con esta enfermedad, en el municipio Cerro, en el período comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 1996.

MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico observacional analítico de casos y controles (testigos). El universo de los casos estuvo formado por todas las pacientes diagnosticadas con cáncer localizado (estadio 0 al diagnóstico) e invasivo de cuello de útero por el Programa Nacional de Diagnóstico Precoz de Cáncer Cervicouterino en el municipio Cerro de Ciudad de La Habana, durante los años 1995 y 1996, donde el universo de controles comprendió a mujeres con 20 y más años de edad del municipio y censadas en los consultorios de los médicos de la familia (CMF), basado en los resultados negativos de la prueba citológica. En este grupo se excluyeron todas las mujeres con histerectomía por cualquier causa y aquellas que hubiesen sido diagnosticadas de cáncer cervical en algún momento. Los controles fueron seleccionados aleatoriamente de las fichas familiares de los consultorios del médico de la familia a los que pertenecen cada caso, de acuerdo con la fecha de nacimiento (± 5 años) y la manzana o casa en que reside el caso.

La información se recogió en un formulario diseñado al efecto, que contenía las variables objeto del estudio:

- Datos generales: área de salud, dirección, edad, ocupación y escolaridad.
- Historia reproductiva: menarquía, edad en el primer parto y total de partos.

- Comportamiento sexual (hábitos y costumbres): la edad de inicio de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales, el uso de anticonceptivos orales, el uso de anticonceptivos de barrera (condón), la realización del coito anal y del acto sexual durante el período menstrual.
- Hábito de fumar: número de cigarrillos al día, duración (por cuántos años).
- Historia de pruebas citológicas: número de pruebas citológicas, resultados (sospechosos o no), fecha de diagnóstico y etapa clínica al diagnóstico.

Para el análisis estadístico se realizó análisis univariado para determinar si existe asociación (significación estadística) entre el hecho de padecer la enfermedad y los factores de riesgo seleccionados mediante el estadígrafo chi-cuadrado de independencia (X^2). Para estimar el riesgo relativo de padecer la enfermedad asociada con los factores de riesgo, se calculó la razón de productos cruzados (RPC) u *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95 %, mediante una tabla de contingencia de 2 entradas.

La información antes codificada se introdujo en la computadora personal, se utilizó el sistema Epi Info 6.02, se realizó el análisis en cuadros estadísticos y se expresó en porcentajes como medidas de resumen, y medias como medidas de tendencia central.

RESULTADOS

En el estudio se reportó por el Programa un total de 67 casos, 16,4 % fue de carcinoma invasor y 83,6 % en estadio 0. El comportamiento fue igual en todas las áreas. La distribución de casos según la edad y etapa clínica al diagnóstico, se ob-

serva mayor porcentaje en mujeres menores de 35 años (50,7 %), este grupo y el de 35 a 44 años sólo reportaron casos en estadio 0. Sólo hubo casos de carcinoma invasor en mayores de 45 años. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 37,8 años, con un rango de edades entre 20 y 59 años.

El tiempo que medió entre la primera categoría (sospechosa o positiva) de la prueba citológica y el diagnóstico definitivo fue de 50,4 días. La edad no constituyó por sí sola un factor de riesgo. Si estudiamos los carcinomas invasivos, vemos que a mayor edad, aumenta el riesgo.

A menor nivel de escolaridad aumenta el riesgo de padecer cáncer cervicouterino, siendo éste significativo en todos los grupos estudiados. Sin embargo, la relación no es lineal.

Se analizaron algunos factores de riesgo relacionados con la historia reproductiva. La edad media de la menarquía fue de 12,6 años en los casos y 11,5 en los controles. Cuando aumenta la edad de la menarquía se incrementa significativamente el riesgo de padecer cáncer, siendo éste 43 veces mayor en las que comenzaron su menarquía después de los 14 años.

La edad en el primer parto tiene una media de 20 y 22 años para casos y controles, respectivamente. A menor edad en el primer parto aumenta de forma significativa el riesgo de padecer este cáncer (13 veces mayor en menores de 20 años). A mayor número de partos el riesgo aumenta 9,4 veces más en las mujeres con 5 o más partos. La media del total de partos en los casos fue 2,9 y en el grupo control 2,2.

El estudio muestra la asociación altamente significativa entre la edad de inicio de las relaciones sexuales y pertenecer al grupo de casos o de controles, el 85,1 % de los casos comenzaron las relaciones

sexuales de forma precoz, siendo el riesgo 80 veces mayor en el grupo de 14 a 15 años.

En relación con el número total de compañeros sexuales se apreció una media de 4 en los casos y de 2,4 en los controles, cuando es mayor el número aumenta el riesgo, y llega a ser 34,5 mayor en las que han tenido 5 o más.

Usar anticonceptivos orales resultó un factor de riesgo 2,8 veces mayor en quienes lo usan. El uso del preservativo resultó un factor protector, los casos disminuyen a medida que lo utilizan, no utilizarlo nunca confiere un riesgo 6,2 veces mayor que el usarlo alguna vez.

La realización del coito anal confiere un riesgo 4,1 veces mayor, en los casos el 64,3 % lo realizó alguna vez. El coito en el período menstrual eleva el riesgo 3,5 veces.

En la tabla 1 se observa que el hábito de fumar confiere un riesgo 2 veces ma-

yor comparado a las no fumadoras. Más del 80 % de los casos y el 59 % de los controles tienen una duración de 10 años o más con su hábito. A mayor tiempo de fumar aumenta el riesgo, es 10,3 veces mayor en las mujeres que fuman o han fumado durante 20 y más años.

La información del efecto protector de la prueba citológica, se recogió de los consultorios del médico de la familia. El 83,6 % de los casos y el 93,3 % de los controles se la realizó con una periodicidad de 2 años (intervalo según el Programa años 1995-1996) y sólo 20 mujeres (11 casos y 9 controles) se la realizaron cada 3, 4 y 5 años, y se decidió incluirlas en el análisis. La media del intervalo de tiempo en los casos fue de 2,3 años, con un rango entre 1,2 y 5,3 años y en los controles 1,9 años, con un rango 1,1 y 2,4 años. El riesgo fue 2,7 veces mayor en las que no se realizaban la prueba cada 2 años según lo establecido (tabla 2).

TABLA 1. Distribución de las mujeres estudiadas según la enfermedad y algunas variables del hábito de fumar (presencia, intensidad y duración)

Variables	Casos No.	Testigos No.	RPC (OR)	IC 95 %	Chi ² (Mantel Hanszel)	p
Hábito de fumar						
Nunca ha fumado	21	65	1,00	Referencia		
Sí	46	70	2,00	1,03 - 3,90	4,91	0,026
Número de cigarrillos fumados diariamente						
Ninguno	21	65	1,00	Referencia		
1 - 9	15	41	1,13	0,49 - 2,61	0,10	0,752
10 - 19	26	26	3,10	1,40 - 6,90	9,37	0,002
20 y más	5	2	7,74	1,19 - 62,90	7,03	0,008
Duración del hábito de fumar (años)						
Nunca	21	65	1,00	Referencia		
1 - 9	9	28	0,99	0,37 - 2,65	0,00	0,991
10 - 19	17	35	1,50	0,66 - 3,44	1,10	0,293
20 y más	28	6	10,32	3,33 - 33,48	23,50	0,0000012

Fuente: Encuesta.

TABLA 2. Distribución de las mujeres estudiadas según el efecto protector de la prueba citológica

Efecto protector de la prueba citológica	Casos No.	Testigos No.	RPC (OR)	IC 95 %	Chi ² (Mantel Hanszel)	p
Cumple el programa	56	125	1,00	Referencia		
No cumple el Programa	11	9	2,73	0,98 - 7,65	4,67	0,03

Fuente: Encuesta.

DISCUSIÓN

Uno de los elementos atribuibles a las dificultades de este programa, es que existe mayor cobertura en las poblaciones de menor riesgo, lo que disminuye de forma notable el valor predictivo de la prueba,² lo contrario sucede en la prevalencia más alta. Otros autores³ comprobaron la influencia de la escolaridad en el comportamiento de la neoplasia, en las analfabetas altas tasas de incidencia de carcinoma invasor desde muy jóvenes; nosotros obtuvimos iguales resultados. No hubo casos entre las mujeres con instrucción superior. La escolaridad de las mujeres puede considerarse un elemento decisivo para determinar grupos de riesgo con respecto a este cáncer. En 1842, *Rignoni Stern* sentenció que este cáncer se encontraba esencialmente en mujeres casadas, y lo asoció con la actividad sexual. Otros autores concuerdan con lo obtenido en nuestro estudio en relación con las asociaciones significativas, tanto con la edad del primer coito como con el número de compañeros sexuales.⁴

Las relaciones sexuales en edades tempranas aumentan el riesgo de cáncer de cuello uterino, independiente del número de compañeros sexuales y otros factores de confusión (incluido el «masculino»). En estudios epidemiológicos se ha observado que el riesgo de las neoplasias cervicouterinas aumenta en las mujeres que ini-

cian las relaciones sexuales durante la adolescencia y se ha sugerido que el cuello uterino de la adolescente es particularmente susceptible a los agentes carcinógenos relacionados con el coito.⁴

Diferentes hipótesis tratan de explicar la asociación coito y riesgo de este cáncer. La más aceptada supone un agente infeccioso, el Papiloma virus humano (PVH), transmitido de un sujeto infectado a su compañera sexual, otras plantean lo sean algunos de los constituyentes del semen humano. Se ha observado que algunas proteínas básicas del semen humano pueden alterar las células epiteliales y subepiteliales del cérvix e inducir su transformación neoplásica.⁵ Un estudio posterior demostró que la protamina del semen humano y animal, produce en cultivos la transformación de las células epiteliales del cuello uterino humano.⁶

El hallazgo de que las relaciones sexuales anales aumenta el riesgo de este cáncer, puede ser una manifestación del efecto de otros factores relacionados con la higiene en las relaciones sexuales de las parejas, aunque la transmisión del PVH por esa vía puede ser factible, por ser la región anogenital el área de reservorio del virus. Otros estudios concuerdan con nuestra investigación relativo a las relaciones sexuales anales como un factor de riesgo.⁷

Las investigaciones de años atrás descartaron la paridad como factor de riesgo

y las asociaciones se atribuían a aspectos relacionados con la actividad sexual. Las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, zona de mayor intensidad del traumatismo obstétrico.⁸ La reducción del riesgo asociado con la cesárea, sugiere que el traumatismo producido durante el parto ejerce algún efecto sobre el riesgo. En modelos animales se ha observado que las heridas pueden estimular la carcinogénesis y favorecer el acceso de agentes infecciosos, como el Papilomavirus, a las capas basales de los epitelios, porque la cicatrización aumenta el flujo sanguíneo local y acelera la multiplicación de los virus.⁹

Estudios recientes¹⁰ asocian la paridad como factor de riesgo de este cáncer, bien por el traumatismo producido o por que el embarazo provoca un estado de inmunosupresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a los agentes infecciosos.

El carcinoma cervicouterino no se considera un tumor hormodependiente por lo general, estudios recientes indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales puede aumentar el riesgo de éste, dado fundamentalmente por la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y la conducta sexual. Es de señalar que se conoce un aumento de la incidencia de adenocarcinoma cervical en mujeres jóvenes y se ha postulado puede ser debido al uso de anticonceptivos orales antes de los 20 años.¹¹

Tomando la hipótesis de que un agente infeccioso de transmisión sexual es la causa principal de cáncer cervical, se debería esperar un efecto protector de los anticonceptivos de barrera. Tal efecto se ha descrito en varios estudios. Otros autores¹² han observado ese efecto, que es mayor con el uso del condón, al igual que lo encontrado en nuestro estudio.

El tabaquismo fue relativamente frecuente en nuestro estudio, con asociaciones significativas entre este antecedente y el riesgo de cáncer. Se plantea hay una interacción sinérgica entre los PVH y los componentes carcinogénicos del tabaco.¹³ Se conoce que la cotinina (metabolito principal de la nicotina), se concentra más en el moco cervical que en el suero de fumadoras.

Se ha determinado que realizando la prueba citológica cada 3 años entre los 20 y 64 años, se reduce la tasa de incidencia acumulada de carcinoma invasor de cérvix en 91,2 %¹⁴ y el número de pruebas que se debe realizar disminuye a 15. Un programa de tamizaje organizado cumpliendo esa recomendación disminuye la mortalidad por cáncer de cérvix en 60 %.¹⁵

El antecedente de haberse sometido a la prueba de Papanicolau parece ser un factor protector del carcinoma invasor del cérvix en las mujeres pertenecientes a cualquier grupo de edad y subgrupo de riesgo, porque permite diagnosticar precozmente las lesiones preneoplásicas. Las mujeres a las que nunca se les ha practicado una citología vaginal son las que se encuentran en mayor riesgo y sobre todo a ellas deben dirigirse los programas de detección temprana.

Los factores de riesgo del cáncer del cuello uterino guardan una estrecha relación con condiciones socioculturales cuya transformación requiere un proceso más lento y complejo.

Entre tanto, los programas de educación sanitaria y detección temprana dirigidos a toda la población femenina, y especialmente a los grupos de alto riesgo, podrían reducir en gran medida la incidencia de este cáncer en el territorio.

SUMMARY

A case-control study was conducted aimed at identifying the groups at high risk of cervix carcinomas as a basis to attain an adequate guidance in its control. 67 patients diagnosed with located and invasive cancer by the National Program of Early Diagnosis of Cervical Cancer from 1995 to 1996 were selected as cases. 134 sound women with similar distribution by age (5 years) and zone of residence that had undergone the Papanicolau's test with negative results were considered as controls. The statistical significance and the relative risk were estimated by the ratio of crossed products. According to the results the risk factors were the following: low educational level, the beginning of sexual relations at early ages, early pregnancy, parity, the frequent change of partner, the use of oral contraceptives, the anal sexual relations, sex during the monthly period, and the smoking habit. The use of condom and the periodical Pap smear recommended by the Program were established as protective factors.

Subject headings: CERVIX NEOPLASMS/epidemiology; RISK FACTORS; CERVIX NEOPLASMS/prevention & control; NATIONAL HEALTH PROGRAMS; PHYSICIANS, FAMILY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancer 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
2. Rodríguez A, Lence J, Cabezas E, Camacho R. Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cervicouterino)Qué hacer y por qué? *Rev Cubana Med Gen Integr* 1994;10(3):220-4.
3. Corral F, Cueva P, Yépez J, Montes E. La baja escolaridad como factor de riesgo en el cáncer de cuello de útero. *Bol of Sanit Panam* 1996;121(6):511-7.
4. Bosch FX, Muñoz N. Cáncer de cuello uterino: evidencia epidemiológica actual y nuevas hipótesis sobre los factores de riesgo. *Revisión en Salud Pública* 1989;1:83-110.
5. Singer A, Reid BL, Coppleson MA. Hypothesis: the role of the high-risk male in the etiology of cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:110-5.
6. French PW, Coppleson M, Reid BL. Effects of sperm protamine on human cervical epithelial cells and BHK 21 cells in vitro. *JR Soc Med* 1987;80:434-7.
7. Schiffman MH. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasm. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958-64.
8. Richard RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967;10:748-84.
9. Brinton LA, Reeves WS, Brenes MM, Herrero R, Gaitán E, García M, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130(3):486-96.
10. Bosch FX, Muñoz N, San José de S de. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:750-8.
11. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing III G, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994;344:1390-4.
12. Herrero R, Brinton L, Hartge P, Reeves W, Brenes M, Urcuyo R et al. Variación geográfica del cáncer invasor del cuello uterino en Costa Rica. *Bol Sanit Panam* 1993;114(2):130-41.
13. Hellberg D. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: Nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(4):910-3.
14. Hakama M. Potential contribution of screening to cancer mortality reduction. *Cancer Detect Prev* 1993;17(4/5):513-20.
15. Miller AB. La detección temprana y el tamizaje en el control del cáncer. *Bol Sanit Panam* 1995;118(1):80-3.

Recibido: 16 de septiembre de 1998. Aprobado: 12 de enero de 1999.

Dr. *Armando Rodríguez Salvá*. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Infanta No. 1158 entre Llinás y Clavel, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.