



Factores de riesgo para el cáncer de cervix en España y Colombia

Los factores de riesgo que, tradicionalmente, se han asociado al desarrollo de cáncer infiltrante de cervix pertenecen, en su mayoría, a la órbita sexual de la mujer y de su/s pareja/s. Así, el número total de parejas sexuales de la mujer junto con la edad de comienzo de su actividad sexual y más recientemente, el número de parejas sexuales de su pareja, se han visto consistentemente asociados al riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. Otros factores de riesgo asociados, aunque con menos fuerza, son: bajo nivel socio-económico, uso de contraceptivos orales, tabaquismo y elevado número

de hijos. Recientemente se ha puesto de manifiesto el papel del virus del papiloma humano (HPV) en el desarrollo de cáncer de cervix. De hecho es el factor de riesgo que aisladamente contribuye en una mayor proporción al riesgo de desarrollar cáncer de cervix. A la luz de esta reciente evidencia se ha visto necesario re-evaluar el papel de los factores que, tradicionalmente, se han asociado para conocer si esta asociación se mantiene cuando se tiene en cuenta en el análisis la presencia del HPV.

En 1985 se inició un estudio poblacional, de diseño caso-control, en el Estado español (incluyendo la **Región de Murcia**) y Colombia para investigar la asociación entre el cáncer de cervix y la infección por HPV. Un resumen de los resultados de este trabajo han sido ya publicados en el BEM 1993; 14: 125-128. En este resumen se analizan los factores de riesgo, distintos al HPV, tradicionalmente asociados al cáncer de cervix.

Población y métodos

El diseño del estudio ya ha sido descrito con más detalle en el BEM 1993; 14: 125-128. Brevemente, los casos elegibles fueron los incidentes de cáncer de cervix diagnosticados en las áreas participantes del Estado español y Cali (Colombia) durante el período 1985-87 (hasta 1988 en Colombia). Los controles fueron una muestra representativa de mujeres de las áreas de procedencia de los casos, apareadas por edad (± 5 años). Se seleccionó un control por caso. Se obtuvieron muestras de sangre y células epiteliales cervicales de casos y controles. En los casos, además, se tomaron biopsias de los tumores que se analizaron, mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para detectar secuencias de HPV-DNA en las células de las muestras tomadas a casos y controles.

El análisis estadístico realizado ha tratado de incluir todos los factores de riesgo conocidos, incluyendo la

Tabla 1. Factores de riesgo para el carcinoma infiltrante de cervix por país.

FACTOR DE RIESGO	ESPAÑA ORa' (95% CL) ²	COLOMBIA ORa (95% CL)	FACTOR DE RIESGO	ESPAÑA ORa' (95% CL) ²	COLOMBIA ORa (95% CL)
Número de parejas sexuales			Edad al primer parto ⁴		
1	1,0	1,0	24 +	1,0	1,0
2 - 5	3,4 (1,7 6,9)	1,2 (0,7 2,0)	22-23	2,3 (1,2 4,3)	2,2 (0,8 5,9)
6+	4,8 (1,3 18,5)	6,9 (2,0 23,8)	20-21	2,4 (1,2 5,0)	2,7 (1,1 6,7)
p ⁵	0,000	0,003	18-19	8,4 (2,9 23,6)	3,0 (1,4 6,8)
Edad a la primera relación sexual ³			16-17	4,3 (1,8 10,3)	4,3 (1,8 10,3)
24+	1,0	1,0	< 16	14,7 (1,5 145,1)	6,8 (2,0 23,4)
22-23	1,5 (0,8 2,8)	0,9 (0,3 2,9)	p	0,000	0,000
20-21	2,8 (1,4 5,5)	2,6 (0,8 8,5)	Contraceptivos orales		
18-19	2,7 (1,4 5,4)	1,7 (0,6 5,0)	Nunca	1,0	1,0
16-17	7,5 (2,4 23,7)	2,5 (0,9 7,1)	Siempre	1,1 (0,6 2,0)	1,5 (0,8 2,9)
< 16	13,9 (1,5 131,9)	2,9 (1,0 8,6)	p	1,0	0,3
p	0,000	0,012	HPV		
			Negativo	1,0	1,0
			Positivo	46,2 (18,5 115,1)	15,6 (6,9 34,7)
			Desconocido	2,4 (1,5 4,0)	8,3 (4,4 15,6)
			p	0,000	0,000

Situación regional de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (resultados provisionales). Semanas 21 a 24 (del 23 de mayo al 19 de junio de 1993). Distribución semanal

Enfermedades	Casos notificados												Casos acumulados		
	Semana 21			Semana 22			Semana 23			Semana 24			Semanas 1 a 24		
	1993	1992	Mediana	1993	1992	Mediana	1993	1992	Mediana	1993	1992	Mediana	1993	1992	Mediana
Fiebre tifoidea	0	1	2	0	1	1	2	1	2	1	0	1	6	19	23
Toxi-Infec. alimentaria	14	138	10	7	3	11	10	6	8	8	7	19	288	289	199
Procesos diarreicos	1.636	2.236	1.737	1.446	2.235	1.683	1.734	2.309	1.828	1.757	2.067	1.962	37.278	43.826	37.510
I.R.A. In. Resp. aguda	12.368	13.339	12.699	10.201	12.600	11.965	11.338	12.165	10.652	10.553	11.903	10.896	389.487	400.980	356.920
Gripe	506	523	523	451	273	555	327	262	340	301	345	366	58.924	49.866	60.137
Neumonía	82	60	73	81	56	58	54	48	57	61	33	58	2.209	2.292	2.054
Tuberculosis respiratoria	4	5	6	1	7	4	6	7	6	0	4	10	79	105	132
Sarampión	40	3	2	43	2	3	36	10	7	36	4	4	1.149	42	42
Rubéola	2	2	16	3	1	15	4	1	16	1	0	24	79	38	275
Varicela	282	245	724	289	326	685	322	336	699	320	345	729	4.732	4.982	8.875
Escarlatina	0	4	3	3	6	6	5	4	4	1	5	8	65	75	101
Brucelosis	2	2	2	0	2	2	0	2	2	5	5	2	33	43	43
Fiebre Exant. mediterránea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4
Sífilis	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	18	14	10
Infec. gonocócica	1	3	2	0	0	0	0	2	2	0	0	1	23	21	21
Infec. meningocócica	2	2	2	0	2	2	0	2	2	1	0	1	37	42	50
Hepatitis	2	9	4	3	3	4	5	8	6	3	8	6	130	179	169
Fiebre reumática	3	1	1	1	2	3	1	0	3	2	0	2	49	31	45
Parotiditis	4	2	7	1	2	5	2	2	4	0	1	11	30	42	178
Tosferina	0	5	1	0	1	1	1	2	2	1	0	0	5	26	26
Leishmaniasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1
Paludismo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Tétanos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1
Otras meningitis	1	1	2	2	2	2	2	5	2	4	0	2	86	59	59
Otras tuberculosis	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	13	16	15
Otras E.T.S.	13	15	15	13	7	12	10	19	18	7	13	13	307	343	366

Porcentaje de declaración (resultados provisionales). Semanas 21 a 24 (del 23 de mayo al 19 de junio de 1993)*

Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración	Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración
Abanilla	6.074	100,0	Calasparra	8.745	91,7
Abarán	11.865	100,0	Campos del Río	1.949	100,0
Aguilas	24.894	95,3	Caravaca de la Cruz	21.296	100,0
Albudeite	1.411	37,5	Cartagena	168.023	68,9
Alcantarilla	30.144	98,5	Cehegín	13.614	80,0
Aledo	985	100,0	Ceutí	6.411	33,3
Alguazas	6.931	80,0	Cieza	30.875	100,0
Alhama de Murcia	14.175	75,0	Fortuna	6.004	80,0
Archena	13.487	92,5	Fuente Alamo de Murcia	8.279	87,5
Beniel	7.220	100,0	Jumilla	20.092	92,3
Blanca	5.768	100,0	Librilla	3.764	100,0
Bullas	10.009	100,0	Lorca	65.919	94,1

Distribución por áreas de salud de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (resultados provisionales). Semanas 21 a 24 (del 23 de mayo al 19 de junio de 1993). Casos notificados

Población ⁽¹⁾	Áreas de Salud												REGION	
	Murcia		Cartagena		Lorca		Noroeste		Altiplano		Oriental		Total	
	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.
Enfermedades:														
Fiebre tifoidea	0	1	1	2	0	0	1	1	0	0	1	2	3	6
Toxi-Infec. alimentaria	21	85	6	23	0	0	6	16	0	6	6	158	39	288
Procesos diarreicos	2.263	14.747	1.584	8.216	809	4.265	437	2.635	454	2.524	1.026	4.891	6.573	37.278
I.R.A. In. Resp. aguda	15.423	143.033	9.138	81.954	6.533	48.964	3.999	34.979	2.892	25.979	6.475	54.578	44.460	389.487
Gripe	897	18.907	146	14.070	218	9.824	155	5.419	15	2.988	154	7.716	1.585	58.924
Neumonía	95	784	61	561	22	196	16	157	38	216	46	295	278	2.209
Tuberculosis respiratoria	6	24	3	35	0	1	0	2	0	3	2	14	11	79
Sarampión	27	463	19	62	5	6	8	64	14	28	82	526	155	1.149
Rubéola	5	50	2	9	0	1	2	3	0	14	1	2	10	79
Varicela	502	2.244	183	742	123	308	33	158	217	581	155	699	1.213	4.732
Escarlatina	6	33	2	14	0	1	1	9	0	0	0	8	9	65
Brucelosis	0	3	0	9	3	5	1	7	0	0	3	9	7	33
Fiebre Exant. mediterránea	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Sífilis	0	3	1	13	0	0	0	0	0	1	0	1	1	18
Infección gonocócica	1	7	0	13	0	1	0	1	0	0	0	1	1	23
Infección meningocócica	1	6	1	16	0	4	0	4	0	0	1	7	3	37
Hepatitis	8	94	2	21	1	2	0	3	0	0	2	10	13	130
Fiebre reumática	5	32	1	8	1	1	0	8	0	0	0	0	7	49
Parotiditis	3	14	0	4	1	2	1	4	0	1	2	5	7	30
Tosferina	0	2	0	0	0	0	2	2	0	1	0	0	2	5
Leishmaniasis	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Paludismo	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Tétanos	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Otras meningitis	4	45	4	25	1	3	0	4	0	0	0	9	9	86
Otras tuberculosis	1	7	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0	1	13
Otras E.T.S.	21	126	8	81	7	41	1	10	1	12	5	37	43	307

Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración	Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración
Lorquí	5.328	100,0	Santomera	8.518	100,0
Mazarrón	14.591	100,0	Torre Pacheco	16.568	100,0
Molina de Segura	37.806	73,9	Torres de Cotillas, Las	14.132	100,0
Moratalla	8.976	75,0	Totana	20.466	100,0
Mula	13.053	84,1	Ulea	1.073	100,0
Murcia	328.100	63,4	Unión, La	13.940	92,5
Ojós	678	100,0	Villanueva del Río Segura	1.663	100,0
Pliego	3.327	66,7	Yecla	27.362	98,4
Puerto Lumbreras	9.961	64,3	Alcázares, Los	3.683	87,5
Ricote	1.689	100,0			
San Javier	14.696	100,0	Total Región	1.045.601	80,7
San Pedro del Pinatar	12.057	100,0			

infección por HPV, en diferentes modelos de regresión logística para poder estimar las asociaciones, si las hubiera, por medio de la Odds Ratio (OR) junto con su intervalo de confianza (95%). En cada caso se ha controlado por las potenciales factores de confusión. Para explorar si los factores de riesgo son los mismos en mujeres HPV+ que en las HPV- se han incluido términos de interacción entre cada variable a analizar y el status HPV, al mismo tiempo que se controlaba por el efecto de las otras variables. La significación de las asociaciones se midió mediante la prueba de la razón de verosimilitud (likelihood ratio) usando el software GLIM.

Resultados

Se incluyeron 436 casos de carcinoma escamoso de cervix confirmados histológicamente y 387 controles. El factor de riesgo más frecuentemente asociado es la presencia de HPV medida mediante PCR (**OR=23,8; 13,4-42,0**). Al ajustar por el status HPV sólo se observan ligeras modificaciones en las estimaciones de la asociación de los otros factores de riesgo. La **tabla 1** presenta las estimaciones ajustadas de la asociación de alguno de estos factores junto con un test de tendencia para evaluar, en el caso de que exista asociación, la relación dosis-respuesta. Se mantiene la importancia del número de parejas sexuales, edad de la primera relación sexual y edad al primer parto. Al analizar según el status HPV, **tabla 2**, se observa que entre las mujeres HPV+ sólo el uso de anticonceptivos sigue asociado con el desarrollo del cáncer de cervix (**OR=6,5; 1,3-31,4**), mientras que los otros factores prácticamente pierden su efecto. En cambio, entre las HPV- se mantiene la mayoría de los factores tradicionalmente asociados al cáncer de cervix. Globalmente, el comienzo de las relaciones sexuales antes de los 16 años (**OR=4,3; 2,1-9,0**) y el parto del primer hijo antes de esa misma edad (**OR=5,0; 1,8-14,2**) están asociadas con un incremento del riesgo de cáncer de cervix. Estos efectos son independientes uno del otro. El no

Tabla 2. Distribución y estimaciones del riesgo para el carcinoma infiltrante de cervix según el status HPV-DNA, España y Colombia

FACTOR DE RIESGO	HPV-DNA-NEGATIVO ORa (95% CL) ¹	HPV-DNA-POSITIVO ORa (95% CL)	TEST PARA INTERACCION p ²
Número de parejas sexuales			
1	1,0	1,0	
2 - 5	1,1 (0,5 2,6)	0,7 (0,2 2,1)	
≥ 6	35,6 (3,9 329,2)	1,2 (0,2 6,0)	0,043
p ³	0,000	0,34	
Edad de la primera relación sexual ⁴			
21+	1,0	1,0	
18-20	1,2 (0,5 2,7)	2,9 (0,7 12,1)	
≤ 17	3,0 (1,2 7,3)	1,8 (0,5 6,0)	0,09
p	0,10	0,23	
Edad al primer parto ⁵			
21 +	1,0	1,0	
19 - 20	2,8 (1,1 7,3)	1,5 (0,4 5,3)	
≤ 18	3,4 (1,2 9,7)	2,4 (0,6 10,2)	0,7
p	0,00	0,27	
Contraconceptivos orales ⁶			
Nunca	1,0	1,0	
Siempre	0,8 (0,4 1,9)	6,5 (1,3 31,4)	0,007
p	0,26	0,05	

haber tenido ningún tipo de escolaridad es un factor de riesgo (**OR=2,5; 1,6-3,9**). El tabaquismo y la paridad después de los 24 años están sólo ligeramente asociados. Por otra parte, haber pasado algún screening de cáncer de cervix (**OR=0,7; 0,5-1,0**) y haber padecido una cesárea (**OR=0,4; 0,2-0,8**) son factores protectores (estos últimos factores no incluidos en tabla 2: ver referencia al final).

Discusión

En este estudio se confirma la asociación entre la infección por HPV y el cáncer de cervix, ya que, al menos, el 70% de los casos están asociados con la infección viral. Los resultados aquí presentados confirman la hipótesis de que el comienzo temprano en las relaciones sexuales, así como un primer parto precoz están relacionados con el desarrollo de cáncer de cervix. El riesgo asociado al uso de contraceptivos orales está selectivamente aumentado entre las mujeres HPV+. Estos resultados sugieren un efecto sinérgico entre ambos factores de riesgo que debe ser investigado con más deta-

lle. En cuanto al número de parejas sexuales, su efecto desaparece en las mujeres HPV+, manteniéndose en las HPV-. Sin embargo, la posibilidad de que hayan habido algunos falsos negativos al PCR-DNA (evaluada en un 50%), sobre todo entre los casos, sugiere que esta asociación puede estar sobreestimada. En resumen, los resultados del estudio no apoyan el efecto independiente del número de parejas sexuales sino como una medida aproximada de infección por HPV.

Los resultados del estudio son consistentes con la interpretación de que una infección precoz por HPV adquirida a través de las relaciones sexuales es el factor de riesgo clave para el cáncer de cervix y que la concurrencia de un parto precoz y el uso de contraceptivos orales son co-factores importantes.

¹ Este resumen está basado en la publicación: Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Ascunce N, González LC, Tafur L, Kaldor JM, Guerrero E, Aristizábal N, Santamaría M, Alonso de Ruiz P and Shah K. **Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain.** Int J Cancer 1992; 52:750-8.