

## Agregación familiar para cáncer de cuello uterino

### Family aggregation for cervical cancer

Alvaro Pérez Pérez<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7155-4544>

Ivian Zoila Gonzáles Moreno<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8348-2410>

Raúl Lázaro Rodríguez Larralde<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0001-5773-5188>

Lisbet Terrero Quiala<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6915-2198>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello". Holguín, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Centro Oncológico de Holguín. Hospital General Docente "Vladimir Ilich Lenin". Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [alvaroperez@infomed.sld.cu](mailto:alvaroperez@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de cuello uterino es una neoplasia maligna originada en el cuello del útero, principalmente en la zona de transformación donde confluyen células escamosas y glandulares.

**Objetivo:** Determinar la existencia de agregación familiar para cáncer de cuello uterino.

**Métodos:** Se realizó un estudio analítico transversal de casos y controles (estudio de agregación familiar) en pacientes atendidas en consulta de Oncología Ginecológica. Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin", desde septiembre de 2017 a febrero de 2018. La muestra quedó conformada por 60 mujeres con el diagnóstico histológico de cáncer de cuello uterino (casos) y por 60 mujeres sin diagnóstico de enfermedad oncológica (controles). Ambos grupos fueron tomados de las áreas de salud pertenecientes al municipio Holguín y pareados por edad.

**Resultados:** En el grupo casos existió una mayor frecuencia en el antecedente familiar para cáncer de cuello uterino, siendo más elevada para los familiares de 1er grado (31 familiares, 41,3 %). El antecedente de infecciones vaginales se presentó como el factor de riesgo de mayor frecuencia, con 36,7 % en el grupo casos y 37,1 % en el grupo controles. Se determinó

un riesgo aproximadamente 4 veces mayor de padecer cáncer de cuello uterino en aquellos individuos con historia familiar positiva de 1er grado, mientras que las mujeres con antecedentes de infecciones vaginales tenían 4,8 más riesgo de padecer cáncer de cuello uterino.

**Conclusiones:** Mediante esta investigación se determinó que existe agregación familiar para cáncer de cuello uterino, mostraron un riesgo mayor de enfermar las pacientes con historia familiar positiva para la enfermedad y antecedentes de infecciones vaginales.

**Palabras clave:** Cuello uterino; cáncer de cuello uterino; agregación familiar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cervical cancer is a malignant neoplasm originating in the cervix uteri, mainly in the transformation area where squamous and glandular cells converge.

**Objective:** Determine the existence of family aggregation for cervical cancer.

**Methods:** An analytical cross-sectional case-control family aggregation study was conducted of patients attending the Gynecologic Oncology Service at Vladimir Ilich Lenin General University Hospital from September 2017 to February 2018. The sample was 60 women with a histological diagnosis of cervical cancer (cases) and 60 women without an oncological diagnosis (controls). Both groups were recruited from the health areas in the municipality of Holguín and paired by age.

**Results:** In the case group there was a greater frequency of family antecedents of cervical cancer, which was higher for first-degree relatives (31 relatives, 41.3%). A history of vaginal infection was the most common risk factor with 36.7% in the case group and 37.1% in the control group. It was determined that the risk for cervical cancer is approximately fourfold greater among individuals with a positive first-degree family history, whereas women with antecedents of vaginal infection were at 4.8 times greater risk for cervical cancer.

**Conclusions:** The study determined the existence of family aggregation for cervical cancer, with a greater risk for the disease among women with a positive family history and antecedents of vaginal infection.

**Keywords:** cervix, cervical cancer, family aggregation.

Recibido: 14/11/2018

Aceptado: 25/04/2019

## INTRODUCCIÓN

El problema del cáncer es claramente uno de los desafíos sanitarios más relevantes de nuestra época. Como consecuencia del control de las enfermedades infecciosas, fruto del progreso médico en su prevención y tratamiento, así como de las mejoras generales en la calidad de vida, la expectativa de vida tuvo un aumento sustantivo a lo largo del siglo pasado. Esto dio lugar a que, sobre la segunda mitad del siglo XX, emergiera un nuevo perfil epidemiológico en el cual las enfermedades crónicas y degenerativas, especialmente la patología cardiovascular y el cáncer, se constituyeron en las primeras causas de muerte.<sup>(1)</sup>

El cáncer se origina en una célula la cual se multiplica, escapándose de la apoptosis y acumulando una serie de alteraciones genéticas o epigenéticas que conllevan a la aparición de una neoplasia.<sup>(2)</sup> Esta es una de las enfermedades de mayor importancia para la investigación en salud, no solo por su frecuencia sino por su alta morbilidad y mortalidad, así como por los enormes estragos sobre la calidad de vida del paciente.<sup>(3)</sup> En 2012 se registraron alrededor de 14 millones de nuevos casos.<sup>(4)</sup> En Cuba, la mortalidad por cáncer se ha comportado con una tendencia marcada al incremento, con una tasa de mortalidad de 98,7 en 1970 hasta 216,3 en 2016 por cada 100 000 habitantes.<sup>(5)</sup>

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una neoplasia maligna originada principalmente en la zona de transformación donde confluyen células escamosas y glandulares.<sup>(6)</sup> Se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras, de lenta y progresiva evolución, las cuales se suceden en etapas de displasia leve, moderada y severa, con evolución hacia el cáncer en grado variable cuando esta se circunscribe a la superficie epitelial y luego a cáncer invasor cuando la afectación traspasa la membrana basal.<sup>(7)</sup>

La mortalidad por CCU ha disminuido significativamente en muchos países desarrollados y algunos estudios indican que ello se debe en gran medida a los programas de diagnóstico precoz. En los países industrializados, el cáncer del cuello uterino ha cedido los primeros lugares a los cánceres de mama, pulmón y colon,<sup>(8)</sup> constituye la segunda causa más común de cáncer en el mundo, representa el 6 % de todas las neoplasias malignas en mujeres, con un número de casos anuales que se estima en 471 000. En los Estados Unidos se estima que cada año hay 16 000 casos nuevos de cáncer del cuello uterino invasor y 5000 defunciones al año.<sup>(9)</sup> Según fuentes estadísticas cubanas, la mortalidad por CCU se ha manifestado con un incremento desde el año 1970, con una tasa de mortalidad por este cáncer de 4,4 por cada 100

000 habitantes hasta el año 2016 en que se registró una tasa de mortalidad de 9,1 por cada 100 000 habitantes.<sup>(5)</sup>

El paradigma de los “factores ambientales que interactúan con el genoma en el origen de las enfermedades” surgió a mediados del siglo XIX, cuando se observó que ciertos individuos eran más resistentes que otros a las enfermedades infecciosas.<sup>(10)</sup>

El concepto de "agregación familiar" corresponde al capítulo de la genética que estudia las enfermedades comunes de herencia compleja, entendida como "herencia multifactorial" en la que existe una interacción genético ambiental, que involucra 2 o más genes (herencia poligénica) y 2 o más factores de riesgo ambientales, aportando en el incremento o decremento de riesgo para desarrollar una enfermedad y deja de lado los patrones de la herencia clásica o mendeliana, en la que interviene un solo gen o las enfermedades no genéticas en las que solo el ambiente está involucrado.<sup>(11)</sup>

No existen evidencias sobre la relación entre factores genéticos y ambientales en la aparición del CCU en el Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Es importante conocer la relación entre genoma y ambiente en los pacientes afectados por CCU lo que permite crear estrategias encaminadas a la prevención de los principales factores de riesgos, fundamentalmente en aquellas familias más susceptibles genéticamente.

El objetivo de esta investigación es determinar la existencia de agregación familiar para cáncer de cuello uterino

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal de casos y controles, en pacientes atendidos en la consulta de oncología ginecológica del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin" de Holguín, en el periodo de septiembre de 2017 a febrero de 2018.

El universo estuvo constituido por el total de mujeres con diagnóstico anatomopatológico de CCU atendidas en consulta en el periodo del estudio. La muestra quedó conformada por 60 mujeres seleccionadas a través de un muestro aleatorio simple con un límite de confianza del 95 %, con el diagnóstico histológico de cáncer de cuello uterino (casos) y por 60 mujeres sin diagnóstico de enfermedad oncológica (controles). Ambos grupos fueron tomados de las áreas de salud pertenecientes al municipio Holguín y pareados por edad. Para la variable grado de parentesco se tomaron los familiares con diagnóstico de CCU como 1er grado: madre, hermanas e hijas; 2do grado: abuelas y tías y 3er grado: nietas y primas hermanas.

Se recolectó la información apoyados en un formulario, mediante una entrevista individual a cada uno de los sujetos estudiados; se confeccionaron árboles genealógicos de cada familia de los estudiados utilizando el programa informático GenoPro. Luego se volcó la información recogida en una base de datos, mediante la utilización del paquete estadístico Epiinfo 7.1.2 Statcalc, a partir de la realización de una tabla de contingencia 2x2 y reflejados los resultados en una tabla resumen. Se determinó la historia familiar positiva para casos y controles en los familiares afectados y no afectados, se utilizó el estadígrafo Chi cuadrado  $X^2$  por el método de Mantel-Haenszel; a través de estos resultados se consideró significativa si  $p < 0,05$ . Luego se calculó el Odds Ratio (OR) para conocer la magnitud de asociación mediante la razón de productos cruzados.

Los posibles factores de riesgo genéticos y no genéticos se determinaron a partir de variables epidemiológicas y genealógicas que pudieron influir en la aparición del CCU, identificados mediante revisión bibliográfica.

Se tuvieron en cuenta los principios de la ética médica y en todos los casos se pidió autorización a los pacientes, lo que se recoge a través de la firma del consentimiento informado.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución de los estudiados respecto al antecedente familiar de cáncer de cuello uterino, recogido a través de la confección de árbol genealógico para cada familia. Se puede apreciar que en el grupo casos existe una mayor frecuencia en el antecedente para cáncer de cuello uterino de manera general, mayor aún para los familiares de grado 1 en el Grupo Casos con 31 familiares (41,3 %), y para el Grupo Controles los familiares de grado 2 fueron los que representaron el 46,7 % (14 individuos). En ambos grupos el grado 3 de parentesco fue el de menor frecuencia con 33,3 % y 23,3 % para Casos y Controles respectivamente.

**Tabla 1-**Antecedentes familiares de cáncer de cuello uterino

Grado de parentesco	Antecedentes familiares			
	Grupo Casos		Grupo Controles	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Grado 1	31	41,3	9	30,0
Grado 2	19	25,3	14	46,7
Grado 3	25	33,3	7	23,3
Total	75	100	30	100

La tabla 2 presenta el comportamiento de algunos factores de riesgo para CCU en ambos grupos. El antecedente *infecciones vaginales* se presenta como el factor de riesgo de mayor frecuencia con 36,7 % en el grupo casos y 37,1 % en el grupo controles. Para ambos grupos, *múltiples compañeros sexuales* aparece como el factor de riesgo menos frecuente con 18,4 % y 16,2 % para casos y controles respectivamente.

**Tabla 2-**Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino

Factores de Riesgo	Grupo Casos (n = 60)		Grupo Controles (n = 60)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Inicio precoz de relaciones sexuales	37	25,2	24	22,9
Infecciones vaginales	54	36,7	39	37,1
Hábitos tóxicos	29	19,7	25	23,8
Múltiples compañeros sexuales	27	18,4	17	16,2

Se presenta en la tabla 3 el resultado del procesamiento estadístico para el cálculo de Odds Ratio para el antecedente familiar de CCU en familiares de grado 1 de los grupos de estudio; con un resultado estadísticamente significativo con  $p < 0,05$  ( $p = 0,00004$ ) para un 95 % de confianza. Se aprecia un riesgo aproximadamente 4 veces mayor de padecer cáncer de cuello uterino en aquellos individuos con historia familiar positiva de 1er grado para esta entidad nosológica.

**Tabla 3-** Odds Ratio de padecer cáncer de cuello uterino asociado a historia familiar positiva y negativa

Familiares de Grado 1	OR	Casos	Controles	Total
si		31	9	40
no		237	301	538
Total		268	310	578
OR = 4,3746 (2,0430 – 9,3672)			$p = 0,00004$	

El resumen del análisis estadístico de Odds Ratio para el factor de riesgo *antecedente de infecciones vaginales* en casos y controles se presenta en la tabla 4, arrojó resultados significativos para el 95 % de confianza con  $p < 0,05$  ( $p = 0,00109$ ); muestra que las mujeres con antecedentes de infecciones vaginales tenían 4,8 más riesgo de padecer CCU.

**Tabla 4-** Odds Ratio de padecer cáncer de cuello uterino asociado al factor de riesgo de antecedentes de infecciones vaginales

Infecciones vaginales	OR	Casos	Controles	Total
si		54	39	93
no		6	21	27
Total		60	60	120
OR = 4.8462 (1,7892 – 13,1261)			$p = 0,00109$	

La tabla 5 Muestra el resultado del análisis estadístico de la asociación de la historia familiar para cáncer de cuello uterino y las infecciones vaginales seleccionado como factor de riesgo, resultó estadísticamente significativo para el 95 % de confianza con  $p < 0,05$  ( $p = 0,00000$ ) que aquellas mujeres con familiares de grado 1 con historia positiva para cáncer de cuello uterino que además tenían el antecedente de infecciones vaginales tenían 4,5 veces más riesgo de padecer de cáncer de cuello uterino.

**Tabla 5-**Asociación de historia familiar de grado 1 para cáncer de cuello uterino e infecciones vaginales como factor de riesgo

Odds Ratio	Cálculo estimado	Límite inferior	Límite superior
Productos cruzados	2,3465	1,5870	3,4696
Mantel-Haenszel	4,5376	2,4769	8,3127
$p = 0,00000$			

## DISCUSIÓN

Una vez analizada la genealogía de casos y controles, en el presente estudio, se caracterizó el hecho de que los familiares de primer grado con antecedentes personales de CCU es lo más frecuente en el grupo de estudio casos, esto evidencia que a medida que aumenta la proporción de genes en común a compartir, mayor es la frecuencia de aparición de la enfermedad.<sup>(12,13)</sup>

En estudios de epidemiología genética resulta importante un correcto levantamiento de factores de riesgos presentes en la población que se estudia; en este caso la mayor prevalencia de factores de riesgos para los individuos que se estudiaron fue el antecedente de infecciones vaginales presente en más del 60 % de la muestra. Destaca por la evidencia científica la relación entre la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) y el riesgo de padecer CCU, y los agentes microbios patógenos etiológicos fueron los principales en causar prácticamente todos los casos de CCU.<sup>(14)</sup>

Otros factores de riesgo presentes en la población estudiada fueron el inicio precoz de las relaciones sexuales y múltiples parejas sexuales, debido a que el VPH se trasmite durante el coito, hay una relación con el aumento del riesgo de CCU, de la iniciación de las relaciones sexuales a una edad más joven y con una cantidad mayor de parejas sexuales durante la vida.<sup>(15)</sup> En una investigación realizada en Pinar del Río, Cuba, se abordó el hecho de que la infección por VPH en edades tempranas hace que el epitelio cervical, el cual en esas edades es aún inmaduro, se exponga por un tiempo mayor a la acción transformante de estos virus,<sup>(16)</sup> relacionando varios de los factores de riesgo de la investigación.

Del 5 al 10 % de todos los tipos de cáncer son causados por factores internos tales como la herencia, mutaciones, factores hormonales y estado inmune del huésped y entre el 90 % y el 95 % por factores externos o ambientales y estilo de vida tales como: las radiaciones, dieta, infecciones, alcohol, obesidad, exposición al sol, inactividad física y tabaco o cigarrillo,<sup>(1)</sup> la realización de estudios que involucren ambos componentes, internos y externos, resulta de una extraordinaria importancia ya que permite el diseño de estrategias de prevención en los grupos de más alto riesgo; en la presente investigación al relacionar un factor de riesgo con la herencia positiva para CCU resultó en alrededor de 4 veces más riesgo de enfermar que la población regular.

Existen estudios en Cuba donde se describen los factores de riesgo para CCU en algunas poblaciones pero sin análisis de la relación de estos factores con el componente hereditario de



la enfermedad;<sup>(8)</sup> lo que en opinión de los autores de la presente investigación brinda información importante para el manejo de las pacientes con historia familiar positiva.

En conclusión, mediante esta investigación se determinó que existe agregación familiar para cáncer de cuello uterino, mostrando un riesgo mayor de enfermar las pacientes con historia familiar positiva para la enfermedad y antecedentes de infecciones vaginales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrios E, Garau M. Epidemiología del cáncer en Uruguay y el mundo. *An Facultad Med.* 2017;4(1):9-46.
2. Nuñez Troconis J. Cigarrillo y Cáncer de Cuello Uterino. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2017;82(2):17-28.
3. Solano Santos LV. Conducta alimentaria y estado nutricional: antes, durante y después del cáncer. *Actualización en Nutrición.* 2017;18(1):20-5.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2013.
5. Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud. *Anuario Estadístico.* La Habana: Minsap; 2017.
6. Hernández-Ramírez LF, Cardona-Arias JA. Lesiones intraepiteliales, inflamación y atipias escamosas cérvico-uterinas en mujeres de un municipio de Antioquia, Colombia. *MÉD. UIS.* 2016;29(1):29-36.
7. Walter Sánchez V, López Hung E, Joa Ramos C, Gainza Mesa O. Cervicomed: multimedia de apoyo a la docencia sobre cáncer cervicouterino. *MEDISAN.* 2014;18(7):1032.
8. Cabrera Guerra II, Ortiz Sánchez Y, Suárez Gómez YL, Socarrás Rodríguez R, Vázquez Rosales N. Factores de riesgo asociados al cáncer cérvico-uterino en el área de salud de Santa Rita. *Multimed.* 2016;20(5):13-29.
9. Martínez Pérez M, De la Concepción Cárdenas JC, Pérez González A. La promoción de salud dirigida a reducir los factores de riesgo de cáncer cérvico uterino. *Rev Méd Electrón.* 2014 [acceso: 14/10/2017];36(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol3%202014/tema08.htm>
10. Wyszynski D. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *RevPanam Salud Pública.* 1998;3(1):12-27.

11. Luna Barrón B. Agregación familiar para diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad en residentes de gran altura con síndrome metabólico de el alto y La Paz – Bolivia. Rev. Méd. La Paz. 2013;19(2):70-81.
12. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. RevPanam Salud Pública. 2012;31(1):88-94.
13. Muller FR. Emeryl's. Genética Médica. 10<sup>a</sup> ed. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
14. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2016;14(3):101-17.
15. Berrington de González A, Green J. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2016;120(4):41-53.
16. Reyes Zuñiga YI, Sanabria Negrín JG, Marrero Fernandez R. Incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino. Rev. Ciencias Médicas. 2015;18(5):753-66.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Álvaro Pérez Pérez:* Selección y entrevista a pacientes del grupo controles y procesamiento y análisis estadístico.

*Ivian Zoila González Moreno:* Selección y entrevista a pacientes del grupo casos.

*Raúl Lázaro Rodríguez Larralde:* Revisión y elaboración del informe final.

*Lisbet Terrero Quiala:* Revisión documental.