

## Mejoramiento del algoritmo de control del cáncer cérvicouterino en el contexto cubano

Improvement of the Cervical Cancer Control Algorithm in the Cuban Context

Maydelín Frontela-Noda<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3817-0262>

Maité Hernández-Menéndez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0005-4051-0990>

Eduardo Cabrera-Rode<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7966-1730>

Raquel Durán-Bornot<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9248-8573>

Susana Domínguez-Bauta<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7892-966X>

Tania Trujillo-Perdomo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6982-2035>

Maite Cabrera-Gámez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

Janet Rodríguez-Acosta<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3407-8127>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

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

### RESUMEN

**Introducción:** La identificación de mujeres con alto riesgo de desarrollar lesiones precursoras de cáncer cérvicouterino, a través de nuevos biomarcadores y factores de riesgo emergentes, puede redundar en el perfeccionamiento de los programas de tamizaje.

**Objetivo:** Formular una propuesta para perfeccionar el algoritmo de control del cáncer cérvicouterino, en el contexto cubano.

**Métodos:** Se realizó un estudio analítico transversal de 205 mujeres con diagnóstico presuntivo de alteraciones citológicas. Se determinaron la infección por papilomavirus humano, los factores ambientales y endocrino-metabólicos. Para la estimación de riesgo, se realizó análisis de regresión

logística binaria con las variables que mostraron una asociación significativa ante la presencia de lesiones premalignas, mediante análisis univariado por ji al cuadrado, o mediante la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis.

**Resultados:** La infección por el papilomavirus humano, en combinación con la resistencia a la insulina y la disminución de la lipoproteína de alta densidad unida a colesterol, contribuyeron al riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales de cualquier grado de gravedad. La infección por *Chlamydia trachomatis*, el incremento de la testosterona y la dislipidemia tuvieron mayor relevancia como cofactores de la infección viral, en la progresión a lesiones intraepiteliales de alto grado.

**Conclusiones:** La combinación de factores virales, ambientales y endocrino-metabólicos constituyen determinantes que permiten distinguir a las mujeres con mayor riesgo individual de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, lo que contribuye a personalizar el manejo clínico y el tratamiento de estas pacientes con la perspectiva de evitar o retardar la progresión a cáncer invasivo.

**Palabras clave:** papilomavirus humano; *Chlamydia trachomatis*; *Gardnerella vaginalis*; testosterona; resistencia a la insulina; dislipidemia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The identification of women at high risk of developing cervical cancer precursor lesions, through new biomarkers and emerging risk factors, can result in the improvement of screening programs.

**Objectives:** To formulate a proposal to improve the Cervical Cancer Control Algorithm, in the Cuban context.

**Methods:** A cross-sectional analytical study was carried out with 205 women with a presumptive diagnosis of cytological alterations. Human papillomavirus infection, environmental and endocrine-metabolic factors were determined. To estimate risk, binary logistic regression analyzes were performed with the variables that showed a significant association with the presence of premalignant lesions using univariate analysis by Chi square or the nonparametric Kruskal Wallis test.

**Results:** Human papillomavirus infection, in combination with insulin resistance and decreased high-density lipoprotein cholesterol, contributed to the risk of developing intraepithelial lesions of any severity. *Chlamydia trachomatis* infection, increased testosterone and dyslipidemia had greater relevance as cofactors of the viral infection, in the progression to high-grade intraepithelial lesions.

**Conclusions:** The combination of viral, environmental and endocrine-metabolic factors constitute determinants that allow us to distinguish women with a higher individual risk of developing low-and high-grade squamous intraepithelial lesions, which contributes to personalizing the clinical management and treatment of these patients with the perspective of avoiding or delaying the progression to invasive cancer.

**Keywords:** human papillomavirus; *Chlamydia trachomatis*; *Gardnerella vaginalis*; testosterone; insulin resistance; dyslipidemia.

Recibido: 13/06/2024

Aceptado: 15/08/2024

## Introducción

El cáncer cérvicouterino (CCU) es uno de los pocos tipos de cáncer con una evolución lenta, por lo que su fase precursora es de larga duración, lo que brinda una oportunidad incalculable para la pesquisa con diagnóstico oportuno y tratamiento curativo certero.<sup>(1)</sup> Las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (LIE) constituyen una gama de alteraciones celulares del epitelio escamoso del cuello uterino que, de no tratarse, pueden progresar a CCU.<sup>(2)</sup> Estas se clasifican en lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), que incluyen la infección por papilomavirus humano (PVH) y las neoplasias intraepiteliales cervicales I (NIC I); y de alto grado (LIEAG), que agrupan a las NIC II/NIC III y a los carcinomas *in situ* (CIS). Esta clasificación en bajo y alto grado tiene en cuenta el menor o mayor

riesgo de evolución hacia carcinoma invasor.<sup>(3)</sup>

El factor etiológico fundamental para la aparición de las LIE y el desarrollo del CCU es la infección por los genotipos de alto riesgo oncogénico del papilomavirus humano (PVH).<sup>(4)</sup> La infección viral se considera una condición necesaria pero no suficiente para la transformación maligna. Se requiere de la presencia de otros cofactores para la progresión a CCU, que pueden ser virales, ambientales o del hospedero.<sup>(2)</sup> A nivel mundial, los programas de prevención del CCU incluyen la vacunación anti-PVH y la pesquisa mediante diagnóstico molecular de PVH, solo o en combinación con la citología.<sup>(5,6)</sup> No obstante, es posible realizar otras acciones para mejorar el tamizaje al identificar nuevos elementos que permitan evaluar el riesgo individual de progresión a CCU entre las mujeres positivas a la infección viral o citologías alteradas.<sup>(7)</sup>

Se identifican escasas investigaciones relacionadas con la contribución de los factores endocrino-metabólicos, como elementos del hospedero, al desarrollo de lesiones precursoras de CCU. Sin embargo, en los últimos años existe un mayor interés en el estudio de diferentes hormonas y de la obesidad, junto a otras alteraciones metabólicas, como posibles factores que contribuyen al desarrollo del CCU.<sup>(8)</sup>

En la era de la medicina de precisión la estrategia de pesquisa de *talla única* transita hacia la modalidad de tamizaje personalizado. Cada vez son más necesarias las investigaciones para identificar personas con alto riesgo de desarrollar lesiones premalignas a través de nuevos biomarcadores y factores de riesgo menos estudiados. La combinación inteligente de los determinantes de riesgo establecidos en las guías para el control del CCU con los emergentes, permite mejorar la estratificación de riesgo, lo que redundará en el perfeccionamiento de los programas de tamizaje.<sup>(2)</sup>

El objetivo de este trabajo fue formular una propuesta para perfeccionar el algoritmo de control del cáncer cérvicouterino, en el contexto cubano.

## Métodos

### Tamaño de la muestra

La muestra seleccionada de mujeres con diagnóstico presuntivo de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (n = 205) se obtuvo en la consulta de clasificación de ginecología del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en el período comprendido de enero 2018 a diciembre 2020, en el marco de un proyecto de colaboración con el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), descrito previamente por *Frontela* y otros, 2022.<sup>(9)</sup>

### Procedimientos

Se realizó un estudio observacional, analítico transversal con las pacientes que accedieron a participar en el estudio y se les realizó una entrevista sobre aspectos sociodemográficos (edad y estado civil), conducta sexual, hábitos tóxicos, paridad, uso de anticonceptivos orales, historia de infecciones de transmisión sexual, antecedentes patológicos personales de diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico y estado menopáusico.<sup>(9)</sup> Se obtuvieron muestras de células exfoliadas de cuello de útero y exudados vaginales/endocervicales, para la realización de estudios citológicos, colposcópicos e histológicos para confirmar la presencia de LIE, como variable respuesta.<sup>(3)</sup> Además, estas muestras se utilizaron para el diagnóstico de la infección por el PVH y *Chlamydia trachomatis* por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y de otras infecciones ginecológicas, como *Gardnerella vaginalis*/vaginosis bacteriana y *Trichomonas vaginalis*, mediante exámenes microscópicos directos.

### Detección del PVH por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo final

El aislamiento y la purificación del ADN de las células exfoliadas de cuello de útero se realizaron según el método de extracción salina.<sup>(10)</sup> Como control interno de las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo final se utilizó la amplificación del gen de la  $\beta$ -globina. Para ello se emplearon los

cebadores MS3 y MS10 5´biotinilado, sintetizados por Sigma-Aldrich (Genosys).<sup>(11)</sup> La reacción de amplificación y la detección se realizó en las mismas condiciones utilizadas para el gen L1 del PVH, la cual se basó en la amplificación de una región del gen L1 del PVH que codifica para la proteína estructural L1, mediante el uso de los cebadores Gp5+ y Gp6+ 5´biotinilado, sintetizados por Sigma-Aldrich (Genosys), según *Schmitt* y otros, 2008.<sup>12</sup> Todas las reacciones de amplificación en tiempo final se llevaron a cabo en un termociclador convencional TC-3000 (TECHNE). Los productos amplificados fueron visualizados por electroforesis en gel de agarosa al 2 % y tinción con bromuro de etilio 10 mg/mL.<sup>(10)</sup>

### **Genotipado de PVH 16/18 por PCR en tiempo real**

El genotipado de PVH 16/18 se llevó a cabo por PCR en tiempo real, mediante el diagnosticador SUMASIGNAL VPH 16/18 (SANSURE BIOTECH INC.), comercializado por el Centro de Inmunoensayo (CIE) y validado por *Soto* y otros, 2022<sup>(13)</sup> en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba. Las reacciones se llevaron a cabo en el termociclador SLAN-96P (SANSURE BIOTECH INC.). Los resultados se interpretaron a partir del valor umbral de ciclo (Ct, del inglés *Cycle threshold*), de manera que las muestras que se detectaron con un valor de Ct  $\leq$  39 y mostraron una curva en forma de S, se consideraron como positivas al PVH 16/18. Las muestras que fueron positivas por PCR en tiempo final y no se detectó el genotipo PVH 16/18 se consideraron positivas a otros genotipos.

### **Detección de *Chl trachomatis* por PCR en tiempo final**

Para la detección de *Chlamydia trachomatis* se realizó la amplificación de un fragmento de 241 pb del plásmido críptico de esta bacteria, mediante el empleo de los cebadores KL<sub>1</sub> y KL<sub>2</sub>, según *Mahony* y otros, 1993.<sup>(14)</sup>

### **Detección de las infecciones por *Trichomonas vaginalis* y *Gardnerella vaginalis/vaginosis bacteriana***

Para el diagnóstico de *Trichomonas vaginalis* se realizó un examen en fresco, en el cual se observó el característico movimiento rotatorio sobre su

eje, vacilante y a veces en espasmos de este protozoo. La identificación también se apoyó en la observación de su morfología: tamaño más grande que un leucocito y con presencia de flagelos, con forma de pera.<sup>(15)</sup> Para el diagnóstico de *Gardnerella vaginalis* (vaginosis bacteriana) se utilizó el método clínico de Amsel, basado en la presencia de grupos de células grandes de descamación llamadas células clave o guías.<sup>(16)</sup>

Adicionalmente, se realizaron otros procedimientos similares a los descritos por Frontela y otros, 2019,<sup>(17)</sup> en un estudio preliminar. Entre ellos, se registraron las medidas antropométricas (peso, talla, perímetro de cintura y de cadera) y se calculó el índice de masa corporal (IMC) como peso (kg)/altura (m<sup>2</sup>),<sup>(18)</sup> y el índice cintura-cadera como perímetro de la cintura (cm)/perímetro de la cadera (cm). La obesidad se definió como IMC >30 kg/m<sup>2</sup> y ICC ≥ 0,85.<sup>(19,20)</sup>

Se obtuvieron muestras de sangre para los estudios hormonales (estradiol, testosterona, cortisol, prolactina e insulina),<sup>(9)</sup> y los análisis bioquímicos (glucosa en ayunas, colesterol, triglicéridos, colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDLc)).<sup>(17)</sup> Se utilizó el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) mediante la fórmula: insulina en ayunas uU/mL x glucosa en ayunas mmol/L/22,5.<sup>(21)</sup> La presencia de dislipidemia se definió cuando las concentraciones de triglicéridos resultaron igual o mayores que 1,7 mmol/L, de HDL-c fueron menores que 1,03 mmol/L, o de colesterol fueron iguales o superiores a 5,2 mmol/L.<sup>(22)</sup>

### **Análisis estadístico**

Análisis univariado: Se realizaron análisis univariados para identificar la posible asociación de los factores virales (presencia de infección por PVH y genotipos), ambientales (hábitos tóxicos, paridad, uso de anticonceptivos orales e infecciones ginecológicas) y endocrino-metabólicos (antecedentes patológicos personales, estado menopáusico, hormonas, IMC, ICC, glucosa en ayunas, colesterol, triglicéridos, HDLc, HOMA-IR y dislipidemia), con el grado de las LIE. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) mediante tablas de contingencia 2 x 3. La mayoría de las variables cuantitativas no cumplieron con los requisitos para aplicar las

pruebas paramétricas, por lo que se compararon las medianas mediante la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, para muestras independientes. El IMC se analizó por métodos paramétricos, por lo que se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía para la comparación de medias. En todos los casos se utilizó un nivel de significación estadística.

**Regresión Logística:** Para la estimación del riesgo de desarrollar LIE, de bajo o alto grado se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria. Se incluyeron aquellas variables que tuvieron un valor de  $p \leq 0,05$  en el análisis univariado.

Se probaron diferentes modelos de regresión logística binaria, para seleccionar los mejores modelos predictivos de desarrollar LIE, de acuerdo al grado de severidad de las mismas. Para ello se realizaron reagrupaciones de las categorías de la variable respuesta. Para estimar el riesgo de una paciente con citología negativa de desarrollar cualquier tipo de lesión se conformaron dos grupos de pacientes: uno con citología negativa y otro con la presencia de lesiones de cualquier grado de severidad (LIEBG + LIEAG).

Para estimar el riesgo de una paciente con citología negativa o LIEBG de desarrollar una LIEAG, las categorías de la variable respuesta se reagruparon en dos: una categoría incluyó las pacientes con citología negativa + LIEBG y la otra incluyó solo las LIEAG.

La fuerza de la asociación se estableció mediante la razón de productos cruzados (OR, del inglés Odds ratio), con el correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95 %, y se mostró la significación estadística (valor de probabilidad), para cada variable predictiva. El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS, versión 21 (IBM, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

### **Aspectos éticos**

En esta investigación se tuvieron en cuenta los criterios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – Principios éticos para la investigación en humanos.<sup>(23)</sup> Además, cumplió con las regulaciones del Comité de Ética del INOR y del INEN. Las participantes expresaron su

disposición para participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

## **Resultados**

### **Características de la muestra de estudio según variables sociodemográficas y conducta sexual**

La mediana de edad de las participantes en el estudio fue de 36 años, con un rango de 17 a 69 años. De ellas, el 78,5 % (161/205) estaban en la etapa premenopáusica y el 21,5 % (44/205) en la peri/posmenopáusica. El 78,5 % (161/205) estaban en la etapa premenopáusica y el 21,5 % (44/205) en la peri/posmenopáusica. Las lesiones precursoras de CCU se confirmaron en el 70,7 % (145/205) de las pacientes, de ellas el 40,7 % (59/145) tenían LIEBG y el 59,3 % (86/145) presentaron LIEAG. Las citologías negativas se presentaron en el 29,3 % (60/205) de los casos.

Se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, ya que la mediana de la edad de las mujeres con LIEAG fue superior a la de las mujeres con citología negativa o con LIEBG. Al realizar el análisis por rangos de edad, se observó que las mujeres entre 26 y 35 años presentaron un predominio de LIEBG, mientras que la mayoría del grupo de 36 a 45 años presentaron LIEAG ( $p = 0,036$ ). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al estado civil. Con respecto a las variables de conducta sexual, que se relacionan con la adquisición de la infección por PVH, la mayoría de las mujeres que presentaron LIE iniciaron sus relaciones sexuales después de los 15 años, tuvieron menos de cinco parejas sexuales y refirieron no utilizar el condón de forma sistemática.<sup>(9)</sup>

### **Factores virales**

De las 205 mujeres examinadas, 133 fueron positivas a la infección por PVH (64,9 %). La frecuencia de la infección por PVH varía en un amplio rango, entre las diferentes localizaciones geográficas, en dependencia de los métodos de diagnóstico empleados y del estado de vacunación de la población. En

comparación con los estudios moleculares realizados en Cuba, la frecuencia global de la infección por PVH encontrada en esta investigación, se acerca al rango descrito por *Soto* y otros<sup>(24,25)</sup> en 2014 y 2016, en poblaciones seleccionadas de mujeres cubanas con lesiones premalignas (66-94 %). Además, es similar a la que refiere *Piña* y otros,<sup>(26)</sup> en 2024, en 78 mujeres con diagnóstico citológico de LIE y CCU, en la provincia de Camagüey, donde detecta la infección por PVH de alto riesgo en el 64,1 % de los casos.

De las muestras que resultaron positivas al PVH, la mayoría presentó los genotipos 16/18 con un 63,2% (84/133), con un predominio significativo ( $p < 0,0001$ ) de la positividad a estos genotipos en las mujeres con LIE (60 – 70 %). Estos resultados están en correspondencia con varios estudios que refieren que los PVH de alto riesgo oncogénico más comunes son el 16 y el 18, los cuales son responsables del 70 % de las lesiones premalignas y del CCU.<sup>(27)</sup> En el 2023, el centro de información sobre la infección por PVH del Instituto Catalán de Oncología y la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer refieren que la frecuencia de la infección por PVH 16/18 en las mujeres con lesiones premalignas estuvo en el rango de 25,8 - 51,9 % a nivel mundial, y de 26,7 - 56,9 %, en la Región de las Américas.<sup>(28)</sup> Estos datos muestran una disminución de la frecuencia de estos genotipos, cuya causa probable sea el impacto de la inmunización a nivel global y regional.

En las investigaciones previas en mujeres cubanas con LIE,<sup>(24,25)</sup> se describe que los genotipos de alto riesgo más frecuentes son PVH-16 (61,8 %), 18 (14,6 %), 31 (10,9 %), 58 (6,8 %), 33 (4,7 %) y 45 (4,7 %), los cuales se asocian de forma significativa a LIEAG. Los resultados obtenidos en esta investigación mediante el estuche diagnóstico SUMASIGNAL PVH 16/18, son difíciles de comparar con los otros estudios realizados en población cubana. Esto se debe a que los trabajos publicados en Cuba utilizan técnicas moleculares que detectan los genotipos PVH 16 y PVH 18 de forma individual, además de referir las frecuencias de otros genotipos, mientras que este estuche SUMASIGNAL solo detecta estos dos genotipos y no distingue entre ellos, por lo que la frecuencia que se indica es la sumatoria de ambos. En resumen, las diferencias que se pueden observar en cuanto a la frecuencia de infección por PVH y los

genotipos, son atribuibles a la utilización de diferentes métodos de detección y genotipado, además del tamaño de la muestra y los rangos de edad elegidos.

### Factores ambientales

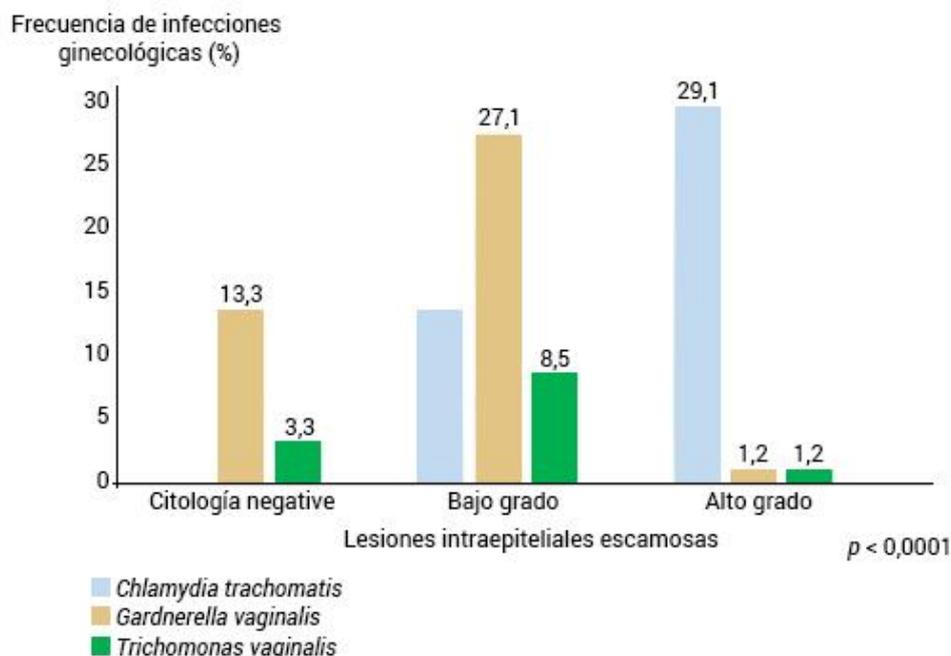
Los hábitos tóxicos, como el tabaquismo y el consumo de alcohol, se presentaron en un pequeño porcentaje de las pacientes. Aunque la mayoría de las fumadoras, exfumadoras o fumadoras pasivas presentaron LIEAG, no se observaron diferencias significativas en cuanto al grado de las lesiones. Las mujeres con uno o dos partos prevalecieron de forma significativa con respecto a las nulíparas, y a las que tuvieron tres o más embarazos a término. No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al uso de anticonceptivos orales y el grado de las lesiones.<sup>(9)</sup>

Aunque en esta investigación no se obtuvieron resultados concluyentes en este sentido, el tabaquismo parece ser un factor importante en la carcinogénesis cervical, así como el uso de anticonceptivos orales. De igual forma, la literatura científica plantea que las mujeres portadoras del ADN del PVH, con cinco o más embarazos a término, tienen un incremento en el riesgo de desarrollar LIE, con relación a las mujeres nulíparas o con menor número de hijos.<sup>(29)</sup>

Las ITS, actuales o pasadas, se presentaron en el 85,9 % (176/205) de las participantes en el estudio. Los antecedentes de ITS se declararon por las pacientes en la entrevista, y las muestras de exudados endocervicales/vaginales obtenidas en el momento de la inclusión en el estudio, permitieron diagnosticar algunas infecciones como *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* y *Gardnerella vaginalis*. En conjunto, la exposición a estas infecciones ocurrió en el 63,3 % (38/60) de las mujeres con citologías negativas, en el 93,2 % (55/59) de las que presentaron LIEBG y en el 96,5 % (83/86) de las diagnosticadas con LIEAG, con diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,0001$ ).

La infección por *Chlamydia trachomatis*, fue la más frecuente, con un 14,1 % (29/205). La infección por *Gardnerella vaginalis* le siguió con un 12,2 % (25/205) y la infección por *Trichomonas vaginalis* fue la menos frecuente con un 3,9 % (8/205). Las infecciones por *Gardnerella vaginalis* y *Trichomonas vaginalis* fueron predominantes en las mujeres con LIEBG, mientras que las

infecciones por *Chlamydia trachomatis* estuvieron presentes de forma mayoritaria en las mujeres con LIEAG (fig. 1).



Leyenda: %: porcentaje;  $p$ : valor de probabilidad estimado por ji al cuadrado.

**Fig. 1-** Infecciones ginecológicas según el grado de las lesiones intraepiteliales escamosas

Se diagnosticaron 43 coinfecciones, de ellas, la coinfección PVH-*Chlamydia trachomatis* fue la que se presentó con mayor frecuencia, con un 67,4 % (29/43). Todas las mujeres con esta coinfección tenían alguna lesión premaligna: el 13,8 % (4/29) presentó LIEBG y el 86,2 % (25/29) tenía LIEAG, por lo que se encontraron diferencias significativas entre los grupos de comparación ( $p < 0,0001$ ).

En Cuba, se realizaron algunos estudios moleculares de la frecuencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* en poblaciones seleccionadas, en los cuales este valor fluctuó en el rango del 1 % al 6 %.<sup>(30,31)</sup> Un trabajo reciente, realizado por Soto y otros,<sup>(32)</sup> en 2023, investigó esta infección en adolescentes y adultas jóvenes. En ese estudio se encontró una frecuencia de 12,3 % en aquellas que asistieron a consultas de ITS y 4,1 % en voluntarias jóvenes. Por su relevancia en el desarrollo de LIE, se requiere introducir el diagnóstico

rutinario de *Chlamydia trachomatis* dentro de las acciones para la prevención del CCU.

### Factores endocrino-metabólicos

Los antecedentes patológicos personales de diabetes *mellitus*, hipertensión arterial y síndrome de ovario poliquístico no mostraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes estudiados. El estado menopáusico no mostró diferencias significativas según el grado de las LIE. No obstante, las pacientes peri/posmenopáusicas tuvieron un predominio (25,6 %) de lesiones más severas, lo que está en concordancia con lo que describen *Sánchez y otros*,<sup>(33)</sup> que encuentran LIEAG en el 25 % de los casos en transición menopáusica.

No se encontró asociación entre el IMC elevado y el grado de las lesiones, lo que puede deberse a que la mayoría de las mujeres con lesiones (116/145; 80,0 %) tenían un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, el ICC se encontró elevado de forma significativa en las mujeres con LIEAG, el cual sirve para conocer el nivel de grasa acumulado en el abdomen. La obesidad abdominal se relaciona con hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipidemia, entre otros problemas de salud, como la inflamación sistémica crónica de bajo grado que permite la instauración de un ambiente favorable a la formación de tumores.<sup>(34)</sup>

Otros factores endocrino-metabólicos que mostraron asociación con el grado de las LIE fueron el HDLc, el HOMA-IR y la dislipidemia, lo que coincide con lo referido por *Frontela y otros* en 2019, en el estudio piloto con 102 mujeres con características similares.<sup>(17)</sup> Además, el incremento de la concentración de testosterona también se asoció a la presencia de LIE, como se describió por *Frontela y otros* en 2022.<sup>(9)</sup>

La tabla 1 muestra un resumen de los factores de riesgo virales, ambientales y endocrino-metabólicos, en la que se observó una asociación con la presencia de lesiones precursoras de CCU, mediante los análisis univariados por ji al cuadrado o la prueba no paramétrica de Kuskal Wallis, según el caso.

**Tabla 1 - Variables asociadas a la presencia de las lesiones intraepiteliales escamosas en los análisis univariados**

Variables asociadas a las lesiones intraepiteliales	Lesiones intraepiteliales			p
	Negativo n = 60	Bajo grado n = 59	Alto grado n = 86	
PVH (No. (%))	24 (38,3)	34 (56,7)	75 (88,4)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (No. (%))	0	4 (6,8)	25 (29,1)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>Gardnerella Vaginalis</i> (No. (%))	8 (13,3)	16 (27,1)	1 (1,2)	<0,0001 <sup>a</sup>
ICC (mediana/RI)	0,85 (0,82 - 0,88)	0,85 (0,82 - 0,89)	0,90 (0,84 - 0,93)	0,015 <sup>b</sup>
Testosterona (mediana/RI, nmol/L)	1,2 (0,8 - 1,8)	1,3 (0,8 - 2,2)	2,1 (1,2 - 2,9)	<0,0001 <sup>b</sup>
HDL-c (mediana/RI, mmol/L)	1,4 (1,2 - 1,7)	1,3 (1,1 - 1,5)	1,2 (1,0 - 1,4)	0,002 <sup>b</sup>
HOMA-IR (mediana/RI)	2,5 (1,9 - 3,2)	2,9 (2,0 - 4,1)	3,0 (2,3 - 4,4)	0,020 <sup>b</sup>
Dislipidemia (No. (%))	30 (50,0)	24 (40,7)	61 (70,9)	0,001 <sup>a</sup>

*Leyenda:* PVH: Papilomavirus humano; ICC: Índice cintura-cadera; HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: índice homeostático de resistencia a la insulina; RI: rango intercuartílico; n: número de casos; No.: número de casos con la condición; p: valor de probabilidad (<sup>a</sup> estimado por ji al cuadrado, <sup>b</sup> estimado por Kruskal Wallis)

## Estimación de riesgo

### Determinantes de riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de cualquier grado de severidad

En la tabla 2 se muestran los resultados de la regresión logística binaria para estimar el riesgo de una paciente con citología negativa de desarrollar cualquier tipo de lesión. Como se puede observar, la presencia de la infección por PVH junto a factores endocrino-metabólicos como el HDLc y el HOMA-IR, incrementaron la probabilidad de aparición de las lesiones premalignas, y constituyeron determinantes de riesgo tanto para las etapas de iniciación (LIEBG) como promoción (LIEAG) de la carcinogénesis cervical.

La infección por PVH incrementó el riesgo de desarrollar LIE de cualquier grado de gravedad (OR = 4,31; IC 95 %: 2,19 – 8,47), mientras otros factores como la

disminución de HDL-c (OR = 3,10; IC 95 %: 1,37 – 6,96) y la presencia de resistencia a la insulina determinada por HOMA-IR (OR = 1,36; IC 95 %: 1,08 – 1,70), también mostraron incremento del riesgo. La revisión de la literatura científica demuestra que existen muy pocas investigaciones que realicen una estimación de riesgo de desarrollar LIE, basados en una combinación de factores virales, ambientales y endocrino-metabólicos. *Pedersen* y otros<sup>(35)</sup> describen los resultados obtenidos en dos estudios longitudinales realizados en población abierta en Dinamarca, en los que evalúan la disminución del HDL-c como factor de riesgo de diferentes localizaciones de cáncer. Los resultados muestran que valores de HDL-c inferiores a 1 mmol/L, incrementan el riesgo de cualquier tipo de cáncer, con un cociente de riesgo (HR del inglés *Hazard ratio*) de 1,29 (IC 95 %: 1,12 – 1,48;  $p < 0,001$ ); y en el caso de los cánceres ginecológicos (HR de 1,43; IC 95 %: 0,68 – 2,98;  $p = 0,36$ ), no se obtienen resultados concluyentes, ya que el intervalo de confianza incluye al 1. De forma similar, otro estudio llevado a cabo en Alemania por *Loosen* y otros,<sup>36</sup> realiza un seguimiento de 61 936 sujetos desde 2005 hasta 2019, para evaluar la asociación entre las concentraciones de lípidos y sus transportadores, y el cáncer. En ese trabajo se observa que el decrecimiento de las concentraciones de HDL-c incrementa el riesgo de cáncer (OR 1,22; IC 95 %: 1,13 – 1,31;  $p < 0,001$ ), y el incremento es mayor en el sexo femenino (OR 1,56; IC 95 %: 1,35 – 1,81;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 2** - Resultados del análisis de regresión logística binaria para estimación de riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de cualquier grado de gravedad

VARIABLES	B	EE	Estadístico Wald	OR	IC	p
PVH	1,461	0,343	18,11	4,31	2,19 - 8,47	< 0,0001
HDL-c	1,129	0,414	7,43	3,10	1,37 - 6,96	0,006
HOMA-IR	0,307	0,117	6,91	1,36	1,08 - 1,70	0,009

*Leyenda:* PVH: papilomavirus humano; HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: índice homeostático de resistencia a la insulina; B: coeficiente de regresión; EE: error estándar de B; OR: razón de productos cruzados; IC: intervalo de confianza; p: valor de probabilidad.

Un trabajo de revisión realizado por *Coskun* y otros<sup>(37)</sup> brinda una panorámica de las prácticas de pesquisa empleadas en la actualidad para el CCU. Además, hace una revisión de diferentes biomarcadores que podrían contribuir a refinar la estimación de riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. Entre las moléculas de naturaleza proteica describe a la principal proteína de la HDL-c, Apolipoproteína A1, como un biomarcador pronóstico sérico para CCU.

El incremento del riesgo de desarrollar LIE promovido por la resistencia a la insulina, encontrado en esta investigación, está en consonancia con los hallazgos de *Ahn* y otros<sup>(38)</sup> al realizar un estudio longitudinal en la República de Corea con 520 mujeres entre 22 y 64 años, diagnosticadas con LIEBG y seguidas en el período comprendido de 2006 a 2015. Durante ese período 486 (93,5 %) mujeres experimentaron una regresión espontánea de las lesiones. Las mujeres con menos probabilidades de eliminación de las LIEBG (1/HR 1,33; IC 95 %: 1,04 – 1,69;  $p = 0,028$ ), tenían concentraciones elevadas de proteína C reactiva, y aumento del HOMA-IR asociado. Estos resultados son indicativos de que la inflamación y la resistencia a la insulina desempeñan un papel importante en la carcinogénesis cervical, y son factores de aparición temprana en este proceso.

### **Determinantes de riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado**

En la tabla 3 se resumieron los resultados obtenidos del análisis de regresión logística binaria, con otra reagrupación de las categorías de la variable respuesta. Con este análisis se pudo demostrar que la combinación de factores virales, con factores ambientales como la infección por *Chlamydia trachomatis* y factores endocrino-metabólicos como la testosterona y la dislipidemia, incrementaron el riesgo de aparición de LIEAG. La infección por *Gardnerella vaginalis* se comportó como un factor que no tuvo influencia en el desarrollo de lesiones de alta gravedad.

Los resultados encontrados en esta investigación sobre el incremento del riesgo de LIEAG por la presencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* (OR 5,24; IC 95 %: 1,57 – 17,44;  $p = 0,007$ ), así como la coinfección por

PVH/*Chlamydia trachomatis*, fueron análogos a los obtenidos por otros autores. Abreu y otros,<sup>(38)</sup> demostraron que esta coinfección incrementó el riesgo de desarrollar LIEAG en 3,45 veces (IC 95 %: 1,30 – 9,20) para cualquier genotipo de PVH; y aumenta en 5,76 veces (IC 95 %: 1,99 – 16,68) para los genotipos de PVH de alto riesgo oncogénico.

*Bhuvanendran* y otros<sup>(40)</sup> realizan una revisión sistemática y metaanálisis en la que concluyen que la infección por *Chlamydia trachomatis* constituye un predictor independiente de CCU. *Chlamydia trachomatis* y PVH comparten una misma ruta de transmisión y ambos patógenos son responsables de infecciones asintomáticas capaces de persistir. La infección por *Chlamydia trachomatis* se asocia con cambios en las células epiteliales, lo cual facilita la entrada de los viriones de PVH, y con modificaciones en la respuesta inmunológica que pueden disminuir la capacidad del hospedero de resolver la infección por PVH.

Otro artículo de revisión realizado por *Ghasemian* y otros<sup>(41)</sup> destaca que *Chlamydia trachomatis* mejora la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 de PVH 16 en LIEBG, lo cual sugiere que fomenta los mecanismos antiapoptóticos desarrollados por PVH. Además, se demuestra que esta bacteria promueve el daño del ADN del hospedero, por la activación de la producción de las especies reactivas del oxígeno y la ruptura de ADN de doble cadena. Además, impide la reparación del daño y estimula la proliferación, lo que conduce al desarrollo del CCU.

Por otra parte, la infección por *Gardnerella vaginalis* no mostró una influencia en el incremento del riesgo de LIEAG, en este grupo de pacientes. Este resultado difiere de lo referido en la literatura internacional, ya que la mayoría de los estudios coinciden en que *Gardnerella vaginalis* es una de las especies con mayor asociación con la presencia de infección por PVH y se considera un factor de riesgo para la progresión a LIEAG. El consenso de la comunidad científica es que la microbiota cérvicovaginal influyó de forma directa o indirecta en la historia natural de la infección por PVH.<sup>(42)</sup>

**Tabla 3** - Resultados del análisis de regresión logística binaria para estimación de riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado

Variables	$\beta$	EE	Estadístico Wald	OR	IC	<i>p</i>
PVH	1,596	0,410	15,12	4,93	2,21 - 11,02	< 0,0001
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,656	0,614	7,28	5,24	1,57 - 17,44	0,007
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-2,943	1,103	7,12	0,53	0,006 - 0,458	0,008
Testosterona	0,297	0,130	5,26	1,35	1,04 – 1,73	0,022
Dislipidemia	0,949	0,359	7,00	2,58	1,27 - 5,21	0,008

*Leyenda:* PVH: papilomavirus humano;  $\beta$ : coeficiente de regresión; EE: error estándar de  $\beta$ ; OR: razón de productos cruzados; IC: intervalo de confianza; *p*: valor de probabilidad.

No obstante, los resultados de esta investigación coincidieron con los obtenidos por *Usyk* y otros,<sup>(43)</sup> quienes llevaron a cabo un estudio longitudinal prospectivo en Costa Rica con 273 mujeres que pertenecen al grupo placebo del ensayo clínico de una vacuna contra PVH. A las mujeres que se diagnostican con PVH en la primera visita al hospital se les realiza una caracterización del microbioma cérvicovaginal al inicio y en una segunda visita, casi un año después. Estos investigadores describen el efecto de la infección por *Gardnerella vaginalis* en la eliminación o persistencia de la infección por PVH, así como en la progresión a LIE. Se observó que el incremento del riesgo de progresión a LIEAG no estuvo relacionado con la infección por esta bacteria de forma directa, ya que se obtiene un OR cercano a uno. No obstante, plantearon que *Gardnerella vaginalis* tiene una influencia indirecta, al promover el incremento de la biodiversidad microbiana cérvicovaginal, la cual incrementa de forma significativa el riesgo de LIEAG (OR = 1,17; IC 95 %: 1,02 – 1,29).

Con relación a la testosterona, los resultados de esta investigación están en concordancia con el estudio realizado por *Lyu* y otros,<sup>(44)</sup> que describe que el polimorfismo de nucleótido único de genes relacionados con el metabolismo de la testosterona total, puede predecir de forma efectiva el incremento del riesgo de CCU (OR 1,0016; IC 95 %: 1,0005 – 1,0027; *p* < 0,050). Resulta interesante destacar que *Zhao* y otros,<sup>(45)</sup> mediante estudios de polimorfismo de nucleótido único, demuestran una relación causal entre la testosterona total y el riesgo de

desarrollar otras alteraciones ginecológicas y endocrinas, como el cáncer de endometrio (OR 1,5; IC 95 %: 1,37 – 1,75;  $p < 0,001$ ) y el síndrome de ovario poliquístico (OR 1,6; IC 95 %: 1,08 – 2,39;  $p = 0,019$ ). De forma coincidente, el polimorfismo de nucleótido único se encuentra en sitios relacionados con enzimas que participan en la regulación metabólica de las hormonas esteroideas, como la aldosterona reductasa y la familia de la enzima citocromo P450. Aunque se requiere la realización de otras investigaciones, es probable que, en términos de factores relacionados con el hospedero, la carcinogénesis cervical tenga elementos semejantes a los vinculados con el cáncer de endometrio y el síndrome de ovario poliquístico, como es el caso de la testosterona y las alteraciones metabólicas antes descritas.<sup>(46)</sup>

Los resultados obtenidos en esta investigación para la variable integradora dislipidemia, que no solo tiene en cuenta la disminución del HDL-c, sino también el aumento del colesterol y los triglicéridos, muestran que la elevación de estas dos últimas fracciones de lípidos está más relacionada con el incremento del riesgo de desarrollar LIEAG (OR 2,58; IC 95 %: 1,27 – 5,21;  $p = 0,008$ ). Estos resultados son comparables con los encontrados en el estudio analítico transversal realizado en Corea por Lee y otros<sup>(47)</sup> en el que comparan dos grupos de mujeres con y sin diagnóstico de CCU. Estos autores describen un incremento del riesgo de desarrollar este tipo de cáncer, asociado a la dislipidemia (OR 4,32; IC 95 %: 2,95 – 6,29;  $p < 0,001$ ), definida para ese estudio como aumento de colesterol y triglicéridos.

Las investigaciones recientes en metabolómica identifican perfiles metabólicos diferenciales y biomarcadores específicos en pacientes con cáncer CCU en muestras de suero, plasma u orina, que pueden proporcionar nuevas ideas para la detección, el tamizaje, el diagnóstico temprano y el tratamiento del CCU, sin necesidad de recurrir a los métodos actuales de tamizaje, que no son muy aceptables para un número no despreciable de pacientes.<sup>(48)</sup> Se requieren investigaciones adicionales para una mejor comprensión de los mecanismos genéticos y bioquímicos que sustentan los resultados relacionados con la participación de los factores endocrino-metabólicos en el desarrollo de las lesiones precursoras y el CCU.

## Propuesta para perfeccionar el algoritmo de control de cáncer cérvicouterino en Cuba

La Guía de CCU en Cuba establece que la citología cervical es la prueba de tamizaje a nivel de la atención primaria de salud, para las mujeres entre 25 y 64 años de edad. Las mujeres con citologías alteradas se remiten a las consultas de patología de cuello, donde se realizan los estudios citocolpohistológicos para la confirmación del diagnóstico y se lleva a cabo el tratamiento y seguimiento de las pacientes, como se establece en los algoritmos de atención correspondientes.<sup>(49)</sup>

Esta estrategia de prevención secundaria vigente, requiere perfeccionarse con la introducción de pruebas moleculares para la detección y genotipificación de PVH, junto a la determinación de otros factores, que permitan jerarquizar a las pacientes en distintos estratos de riesgo y aplicar un manejo clínico diferenciado, con la correspondiente optimización de los recursos materiales y humanos (fig. 2).

La generalización del diagnóstico de PVH en Cuba, puede llevarse a cabo a través de los estuches diagnósticos comercializados por el Centro de Inmunoensayo, como el utilizado en esta investigación, o una variante que permite la detección y genotipado de PVH 16 y 18, más otros 13 genotipos de alto riesgo oncogénico, validados por *Soto* y otros, 2022.<sup>(13)</sup> Estos estuches son de bajo costo y utilizan una plataforma tecnológica basada en PCR en tiempo real (SLAN 96P), introducida en el país durante la pandemia de COVID-19, cuando se llevó a cabo la ampliación de la red de Laboratorios de Biología Molecular, por lo que tiene una cobertura a nivel nacional.<sup>(50)</sup>

El diagnóstico molecular de PVH puede llevarse a cabo junto a la citología, en el rango de edad de 30 a 50 años, cuando existe mayor probabilidad de que las infecciones virales sean persistentes. Las mujeres con citología alterada y/o diagnóstico positivo a PVH, son elegibles para las consultas de patología correspondientes a sus áreas de salud.

Dentro de las proyecciones futuras para la población femenina cubana, además de crear las condiciones para la introducción de la vacuna anti-PVH y el diagnóstico molecular de PVH, se puede incluir la implementación de algunos elementos del tamizaje personalizado. Para ello, las mujeres con LIE deben ser evaluadas de forma más integral, mediante la búsqueda activa de factores de

riesgo establecidos y emergentes, como los que se describen en esta investigación, y otros de interés. Se puede indicar el diagnóstico molecular de *Chlamydia trachomatis*, que es posible realizarlo en la misma plataforma tecnológica que se utilice para el PVH, con el empleo de juegos de reactivos específicos. Además, se pueden indicar complementarios que incluyan los análisis microbiológicos, bioquímicos y hormonales.

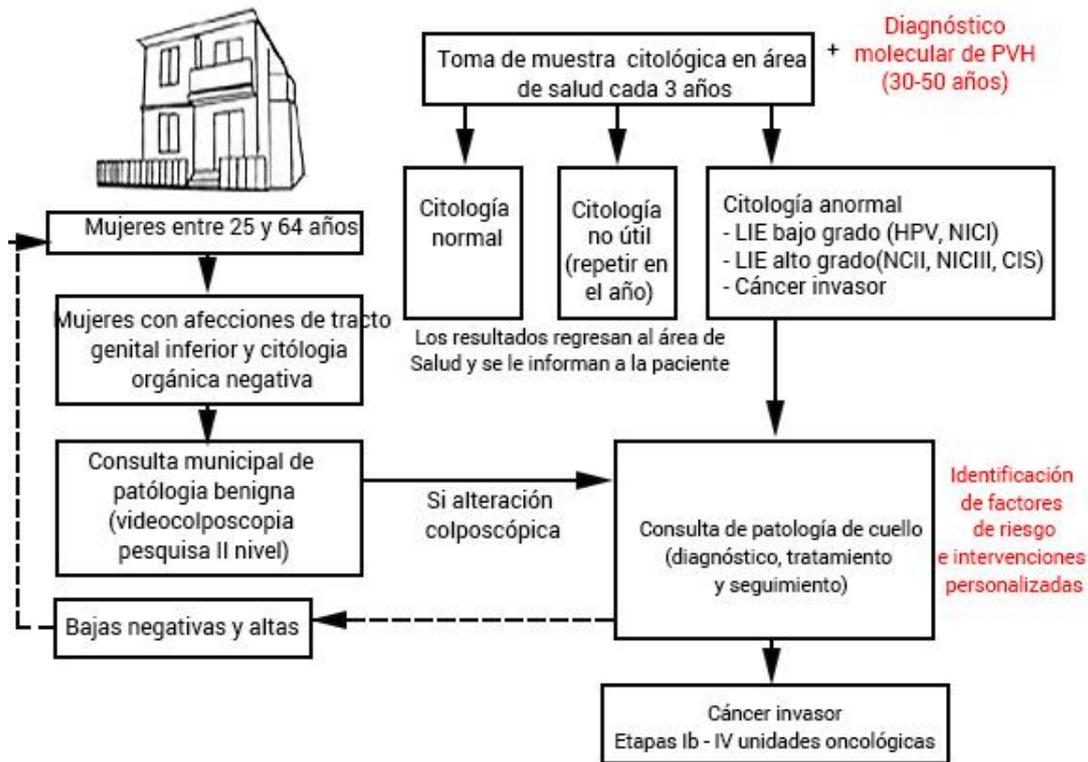
Un reto para la generalización de los resultados de esta investigación lo constituye la determinación de la hormona insulina. En este sentido, se pueden utilizar otros marcadores subrogados para el diagnóstico de resistencia a la insulina, más factibles de implementar en la práctica clínica diaria. Por ejemplo, es posible introducir el cálculo del índice triglicéridos y glucosa (TyG) o el índice triglicéridos/HDLc, con una validación previa, ya que está demostrado que se correlaciona con el HOMA-IR y con el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, que se considera el estándar de oro para diagnosticar la resistencia a la insulina.<sup>(51)</sup>

Aquellas pacientes con resultados de laboratorio alterados conforman un grupo en peligro potencial de progresión a CCU. Estas pacientes con un incremento del riesgo individual, pueden tener consultas de seguimiento más frecuentes e intervenciones personalizadas, de acuerdo a los factores de riesgo identificados. Entre las posibles intervenciones, además de la eliminación de las lesiones, se pueden realizar tratamientos con antibióticos para las infecciones de transmisión sexual y ginecológicas; sensibilizadores a la insulina como la metformina, para la resistencia a la insulina; estatinas para las dislipidemias; prebióticos y probióticos para restablecer la microbiota intestinal y cérvicovaginal.<sup>(52,53)</sup>

Además, estas pacientes pueden recibir asesoramiento para realizar cambios en sus estilos de vida, como incrementar la actividad física, tener una alimentación saludable y eliminar hábitos tóxicos, con el objetivo de corregir los riesgos modificables. De igual manera, deben adoptar conductas sexuales responsables para evitar las reinfecciones con otros genotipos de PVH, así como otras infecciones ginecológicas o de transmisión sexual.

Esta propuesta adquiere especial relevancia en las mujeres jóvenes con potencial reproductivo, que tengan un diagnóstico de NIC II, ya que estas

intervenciones pueden contribuir a evitar el tratamiento quirúrgico, que tiene riesgos para la fertilidad, y aumentar las probabilidades de regresión de estas lesiones(fig. 2). Esto también es válido para las NIC III, pero en este caso la conducta expectante es menos recomendada.<sup>(54)</sup>



Legenda: PVH: papilomavirus humano; NIC: neoplasia intraepitelial cervical grado I, II y III; CIS: carcinoma *in situ*.

**Fig. 2- Propuesta de perfeccionamiento del algoritmo de control de cáncer cérvicouterino.**

Adaptado del: Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Guía de Cáncer Cérvicouterino. Acciones para su control. Sección Independiente para el control del cáncer.<sup>(49)</sup>

En la actualidad hay un gran número de mujeres que ya adquirieron la infección por PVH, o están en riesgo de adquirirla, que no se podrán beneficiar de la inmunización y requieren estrategias eficientes de prevención secundaria para evitar el desarrollo del CCU. Además, las mujeres vacunadas que no alcancen un nivel de inmunidad adecuado,

también se pueden beneficiar de estas acciones, ya que están en riesgo de desarrollar lesiones premalignas y cáncer invasivo.

### Limitaciones del estudio

Este estudio tuvo como limitaciones que se llevó a cabo a nivel hospitalario por lo que no es representativo de toda la población de mujeres cubanas. La técnica de PCR utilizada para el genotipado del PVH solo detecta los genotipos 16/18, sin distinción entre estos, por lo que la frecuencia que se indica es la sumatoria de ambos, además, no detecta otros genotipos de alto riesgo que también se vinculan al desarrollo de LIE y CCU. Por otra parte, no se realizaron mediciones de las concentraciones locales de las hormonas ni de la expresión de sus receptores específicos, lo cual restringe el análisis de los resultados, al no tener en cuenta todos los elementos que participan en la compleja interacción entre el perfil hormonal del hospedero y el virus del PVH.

Se concluye que la infección por el papilomavirus humano, junto a la resistencia a la insulina y la disminución de colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad, incrementan el riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales de cualquier grado de gravedad, mientras que la infección por *Chlamydia trachomatis*, el incremento de la testosterona y la dislipidemia, tienen mayor relevancia en el riesgo de progresión a lesiones intraepiteliales de alto grado. La combinación de estos factores permite identificar a las mujeres con mayor riesgo individual de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas cérvicouterinas, lo que contribuye a personalizar el manejo clínico y el tratamiento de estas pacientes, con la perspectiva de evitar o retardar la progresión a cáncer invasivo. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, ya que la mediana de la edad de las mujeres con LIEAG fue superior a la de las mujeres con citología negativa o con LIEBG. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al estado civil y con respecto a las variables de conducta sexual, que se relacionan con la adquisición de la infección por PVH, la mayoría de las mujeres que presentaron LIE iniciaron sus relaciones sexuales después de los 15 años, tuvieron menos

de cinco parejas sexuales y refirieron no utilizar el condón de forma sistemática.

## Referencias bibliográficas

- 1- Calderón DF. Diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado del cuello uterino. Cambios rev méd. 2019;18(1):76–84. DOI: [10.36015/cambios.v18.n1.2019.390](https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n1.2019.390)
- 2- Crum CP, McLachlin C. Cervical intraepithelial neoplasia. J Cell Biochem Suppl. 1995 [acceso 13/06/2024];23:71-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8747380/>
- 3- Nayar R, Wilbur DC. 3rd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology-definitions, Criteria and Explanatory Notes. DOI: [10.1007/978-3-319-11074-5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5)
- 4- Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human Viral Oncogenesis: A Cancer Hallmarks Analysis. Cell Host Microbe. 2014;15:266-82. DOI: [10.1016/j.chom.2014.02.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.011)
- 5- Butterfield R, Dhanani S. The development of human papillomavirus (HPV) vaccines and current barriers to implementation. IMMUNOL INVEST. 2021;50(7):821-32. DOI: [10.1080/08820139.2021.1897612](https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1897612)
- 6- Shiraz A, Crawford R, Egawa N, Griffin H, Doorbar J. The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection. Cytopathology. 2020;31(4):258270. DOI: [10.1111/cyt.12835](https://doi.org/10.1111/cyt.12835)
- 7- Wentzensen N, Silver MI. Biomarkers for Cervical Cancer Prevention Programs: The Long and Winding Road from Discovery to Clinical Use. J Low Genit Tract Dis. 2016;20:191-4. DOI: [10.1097/LGT.0000000000000231](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000231)
- 8- Lee D, Lee TS. The Association between Metabolic Syndrome and Epithelial Cell Abnormalities Detected on Pap Smear: A Nationwide Population-Based Study. J Clin Med. 2023;12:2954. DOI: [10.3390/jcm12082954](https://doi.org/10.3390/jcm12082954)
- 9- Frontela-Noda M, Cabrera-Rode E, Hernández-Menéndez M, Cabrera-Gámez M, Durán-Bornot R, Delgado-Herrera DC, *et al.* Association of Serum Concentrations of Testosterone and Insulin with the Degree of Cervical

Squamous Intraepithelial Lesions in Cuban Women. *J Cervical Cancer Res.* 2022;4(1):327-36. DOI: [10.36959/749/524](https://doi.org/10.36959/749/524)

10- Maniatis T, Fritsh E, Sambrook J. *Molecular Cloning. A laboratory Manual.* New York: Cold Spring Harbor Laboratory press; 1989.

11- Dunbar SA, Vander Zee CA, Oliver KG, Karem KL, Jacobson JW. Quantitative, multiplexed detection of bacterial pathogens: DNA and protein applications of the luminex LabMAP system. *J Microbiol Methods.* 2003;53:245-52. DOI: [10.1016/s0167-7012\(03\)00028-9](https://doi.org/10.1016/s0167-7012(03)00028-9)

12- Schmitt M, Dondog B, Waterboer T, Pawlita M. 2008. Homogeneous amplification of genital human alpha papillomaviruses by PCR using novel broad-spectrum GP5+ and GP6+ primers. *J Clin Microbiol.* 2008;46(3):1050-9. DOI: [10.1128/JCM.02227-07](https://doi.org/10.1128/JCM.02227-07)

13- Soto-Brito Y, Sánchez-Domínguez Y, Ortega-León D, Kouri-Cardellá V, Palenzuela-Díaz A, Rodríguez-Lay L, *et al.* Evaluación de estuches de PCR-tiempo real para detección de virus del papiloma humano de alto riesgo. *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2022 [acceso 27/06/2024];74(1). Disponible en:

<https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/752>

14- Mahony J, Luinstra K, Sellors J. Comparison of plasmid and chromosome based polymerase chain reaction assays for detecting *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol.* 1993;31(7):1753-8. DOI: [10.1128/jcm.31.7.1753-1758.1993](https://doi.org/10.1128/jcm.31.7.1753-1758.1993)

15- Monte Mercado JC, Cancelo Hidalgo MJ, de la Viuda García E, Sánchez Seco P, Pérez Ortego A. Examen en fresco del frotis vaginal: *Trichomonas*. *SEMERGEN.* 2000 [acceso 25/06/2023];26:94-5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359300735404>

16- Sánchez JA, Rivera A, Cortés O, Muñoz G, Huerta JF, Galindo D. Diagnóstico microscópico versus prueba de hidróxido de potasio (KOH) para el diagnóstico de *Gardnerella vaginalis*. *Enf Inf Microbiol.* 2017 [acceso 29/06/2024];37(2):45-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86091>

17- Frontela-Noda M, Delgado-Herrera DC, Cabrera-Rode E, Hernández-Menéndez M, Durán-Bornot R, Villarreal A, *et al.* Association between

components of the metabolic syndrome and degree of cervical squamous intraepithelial lesions in Cuban women. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:1443-8.

DOI: [10.1016/j.dsx.2019.02.011](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.011)

18- WHO Consultation on Obesity (1999. & World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000 [acceso 29/06/2024].

Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>

19- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91. DOI:

[10.1038/nrc1408](https://doi.org/10.1038/nrc1408)

20- Díaz Díaz O, Hernández Rodríguez J, Domínguez Alonso E, Martínez Montenegro I, Bosch Pérez Y, del Busto Mesa A, *et al*. Valor de corte de la circunferencia de la cintura como predictor de disglucemia. *Rev Cubana Endocrinol*. 2017 [acceso 29/06/2024];28(1):1–15. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532017000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532017000100002&lng=es)

21- Mathews DR, Hosker JP, Rudenki AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and Beta Cell Function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. DOI: [10.1007/BF00280883](https://doi.org/10.1007/BF00280883)

22- WHO Consultation on Obesity (1999). World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000 [acceso 29/06/2024].

Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>

23- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General. Fortaleza, Brasil: 2013 [acceso 01/07/2024].

Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

24- Soto Y, Torres G, Kourí V, Limia CM, Goicolea A, Capó V. Molecular epidemiology of human papillomavirus infections in cervical samples from Cuban women older than 30 years. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(3):210-7.

DOI: [10.1097/LGT.0b013e3182a7bb89](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182a7bb89)

- 25- Soto Brito Y, Limia León CM, Kourí Cardellá V, Goicolea Maiza A, Capó de Paz V, Muné Jiménez M. Papilomavirus humanos y otros factores asociados al desarrollo de lesiones cérvicouterinas en mujeres cubanas. *Panorama Cuba y Salud*. 2016 [acceso 23/07/2024];11(1):24–33. Disponible en: <https://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/535>
- 26- Piña-Napal J, Soto-Brito Y, Tamayo-Castro R, Crespo-Campos G, Mederos-Matos A, Ramírez-Cardentey C. Genotipos del virus del papiloma humano en mujeres atendidas en consultas de patologías cérvicouterinas en Camagüey. *Rev Cubana Med Trop*. 2024 [acceso 11/07/2024];76. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/1130>
- 27- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al*. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–31. DOI: [10.1097/lgt.0000000000000525](https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000525)
- 28- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, *et al*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. [acceso 23/07/2024]. Disponible en: <https://www.hpvcentre.net>
- 29- Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical Cancer and Its Precursors. A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management. *Prim Care Clin Office Pract*. 2019;46:117-34. DOI: [10.1016/j.pop.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.10.011)
- 30- Kouri V, Cartaya J, Rodríguez MF, Mune M, Soto Y, Resik S, *et al*. Prevalence of Chlamydia trachomatis in Human Immunodeficiency Virus-infected women in Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(8):1073-7. DOI: [10.1590/S0074-02762002000800001](https://doi.org/10.1590/S0074-02762002000800001)
- 31- Frontela Noda M, Rodríguez Marín Y, Verdejas Varela OL, Valdés Martínez FJ. Infección por Chlamydia trachomatis en mujeres cubanas en edad reproductiva. *Rev Cubana Endocrinol*. 2006 [acceso 10/06/2024];17(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532006000200001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000200001&lng=es)
- 32- Soto Brito Y, Fonseca Castro DA, Guilarte García E, Kouri Cardellá V, Ramírez Cardentey C, Mondeja Rodríguez BA, *et al*. Chlamydia Trachomatis

Infection in Cuban Adolescent and Young Populations. *Int J STD AIDS*. 2023;34(14):1024-33. DOI: [10.1177/09564624231191568](https://doi.org/10.1177/09564624231191568)

33- Sánchez-Zamora R, Vera-Gaspar D, Álvarez-Goris M del P, Rojas-Sánchez TMR, Peña-Jiménez AE. Correlación histocitológica y colposcópica en pacientes en transición a la menopausia. *Ginecol Obstet Mex*. 2016 [acceso 21/06/2024];84(2):65-71. Disponible en: [www.ginecologiyobstetriciademexico.com](http://www.ginecologiyobstetriciademexico.com)

34- Harris BHL, Macaulay VM, Harris DA, Klenerman P, Karpe F, Lord SR, *et al*. Obesity: A perfect storm for carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev*. 2022;41(3):491-515. DOI: [10.1007/s10555-022-10046-2](https://doi.org/10.1007/s10555-022-10046-2)

35- Pedersen KM, Çolak Y, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low high-density lipoprotein and increased risk of several cancers: 2 population-based cohort studies including 116,728 individuals. *J Hematol Oncol*. 2020;13:129. DOI: [10.1186/s13045-020-00963-6](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00963-6)

36- Loosen SH, Kostev K, Luedde M, Luedde T, Roderburg C. Low blood levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol are positively associated with cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(11):39-46. DOI: [10.1007/s00432-021-03867-1](https://doi.org/10.1007/s00432-021-03867-1)

37- Coşkun G, van Sten-van't Hoff J, de Kok IMCM, Govorukhina NI, Boychenko A, Luider TM, *et al*. Molecular Markers for Cervical Cancer Screening. *Expert Review of Proteomics*. 2021;18(8):675–91. DOI: [10.1080/14789450.2021.1980387](https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1980387)

38- Ahn S, Kim GJ, Do SI, Kim K, Lee H, Do IG, *et al*. High-sensitivity C-reactive Protein and Regression of Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion: The Role of Low-grade Inflammation in Cervical Carcinogenesis. *J Epidemiol*. 2021;31(12):615–20. DOI: [10.2188/jea.JE20200142](https://doi.org/10.2188/jea.JE20200142)

39- de Abreu ALP, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira ÉC, Pereira MW, *et al*. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *Am J Cancer Res*. 2016 [acceso 13/07/2024];6(6):1371-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937739/>

- 40- Bhuvanendran A, Mun C, DalilalNche N, Fazlinda S, Fathulzhafran M, Rasidah S, *et al.* Chlamydia Infection as a Risk Factor for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2022 [acceso 07/07/2024];51(3):508-17. Disponible en: <http://ijph.tums.ac.ir>
- 41- Ghasemian E, Harding-Esch E, Mabey D, Holland MJ. When Bacteria and Viruses Collide: A Tale of Chlamydia trachomatis and Sexually Transmitted Viruses. *Viruses.* 2023;15:1954. DOI: [10.3390/v15091954](https://doi.org/10.3390/v15091954)
- 42- Głowienka-Stodolak M, Baginska-Drabiuk K, Szubert S, Hennig EE, Horala A, Dabrowska M, *et al.* Human Papillomavirus Infections and the Role Played by Cervical and Cervico-Vaginal Microbiota—Evidence from Next-Generation Sequencing Studies. *Cancers.* 2024;16:399. DOI: [10.3390/cancers16020399](https://doi.org/10.3390/cancers16020399)
- 43- Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, *et al.* Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020;16(3):e1008376. DOI: [10.1371/journal.ppat.1008376](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376)
- 44- Lyu Q, Zhang J, He X, Chen Y, Fan G, Xiong J, *et al.* Association between total testosterone and cervical cancer: A bidirectional Mendelian randomization study. *Research Square;* 2023. DOI: [10.21203/rs.3.rs-3497214/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3497214/v1)
- 45- Zhao B, Wang Z, Liu D, Zhang S. Genetically predicted serum testosterone and risk of gynecological disorders: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1161356. DOI: [10.3389/fendo.2023.1161356](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161356)
- 46- Banu H, Morshed M, Akhtar N, Sultana T, Begum A, Zamilla M, *et al.* Total testosterone significantly correlates with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *GREM.* 2021;2:106-11. DOI: [10.53260/GREM.212027](https://doi.org/10.53260/GREM.212027)
- 47- Lee S, Lee S, Kim T, Song J, Cho H, Min K, *et al.* Dyslipidemia is positively associated with cervical cancer in Korea: Korean national health and nutrition examination survey 2010-2020. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2023;44(3):1-11. DOI: [10.22514/ejgo.2023.032](https://doi.org/10.22514/ejgo.2023.032)
- 48- Jia Y, Zou K, Zou L. Research progress of metabolomics in cervical cancer. *European Journal of Medical Research.* 2023;28:586. DOI: [10.1186/s40001-023-01490-z](https://doi.org/10.1186/s40001-023-01490-z)
- 49- Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Guía de Cáncer Cérvicouterino. Acciones para su control. Sección Independiente para el

Control del Cáncer. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2018. [acceso 15/07/2024]. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu>

50- Ministerio de Salud Pública. La Habana: MINSAP; Construcción de Laboratorios de Biología Molecular: una prioridad de la Salud Pública en Cuba. 2021. [acceso 08/07/2024]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/construccion-de-laboratorios-de-biologia-molecular-una-prioridad-de-la-salud-publica-en-cuba/>

51- Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinoresistencia. Endocrinol Nutr. 2014 [acceso 08/07/2024];61:533-40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-english-edition--412-pdf-S2173509314001846>

52- Waghe T, Acharya N. Advancements in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Review. Cureus. 2024;16(4):58645. DOI: [10.7759/cureus.58645](https://doi.org/10.7759/cureus.58645)

53- Shen J, Sun H, Chu J, Gong X, Liu X. Cervicovaginal microbiota: a promising direction for prevention and treatment in cervical cancer. Infect Agent Cancer. 2024;19(1):13. DOI: [10.1186/s13027-024-00573-8](https://doi.org/10.1186/s13027-024-00573-8)

54- Murakami I, Ohno A, Ikeda M, Yamashita H, Mikami M, Kobayashi Y, *et al.* Analysis of pathological and clinical characteristics of cervical conization according to age group in Japan. Heliyon. 2020 [acceso 17/07/2024].;6(10):05193. DOI: [10.1016/j.heliyon.2020.05193](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.05193)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Maydelín Frontela Noda, Maite Hernández Menéndez, Eduardo Cabrera Rode.

*Análisis formal:* Maydelín Frontela Noda, Eduardo Cabrera Rode.

*Investigación:* Maydelín Frontela Noda, Maite Hernández Menéndez, Eduardo Cabrera Rode, Raquel Durán Bornot, Susana Domínguez Bauta, Tania Trujillo Perdomo, Maite Cabrera Gámez, Yanet Acosta Rodríguez, Thalia Soto Salazar.

*Redacción – borrador original:* Maydelín Frontela Noda.

*Redacción – revisión y edición:* Maydelín Frontela Noda, Maite Hernández Menéndez, Eduardo Cabrera Rode.