



CONSUMO DE TABACO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL

CERVICAL TOBACCO CONSUMPTION AND CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Noemí Rojas-Cisneros^{1,2}, Rony Ruíz-Saucedo¹

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto del consumo de tabaco en el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática. Se realizó la búsqueda electrónica, utilizando la pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical? cuya pregunta PEO fue: Población: mujeres, Exposición: uso de tabaco. **Resultado:** Neoplasia intraepitelial cervical. Se seleccionaron los artículos publicados desde el 1 de enero de 2014 hasta diciembre de 2019. Resultados: Se encontraron 71 artículos, de los cuales 55 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de selección, quedando 16 artículos para el análisis de este artículo. Aquellas mujeres que consumían tabaco tenían una asociación significativa para el desarrollo de neoplasia intraepitelial de alto grado (OR = 1,43, IC del 95% = 1,14-1,80). Asimismo, se observó asociación entre el tabaquismo severo y el uso de anticonceptivos orales, con mayor riesgo de neoplasia intraepitelial grado II y III (OR = 11,5; IC 95%, 1,88-70,40). **Conclusión:** La evidencia disponible sugiere la asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical, particularmente lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado.

Palabras clave: Neoplasia intraepitelial cervical; Consumo de tabaco, Tabaquismo, Mujeres fumadoras, Medicina del estilo de vida (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To determine the effect of tobacco consumption with the development in women of cervical intraepithelial neoplasia. **Methods:** A systematic review was conducted. The electronic search was carried out, using the research question: What is the association between smoking and the development of cervical intraepithelial neoplasia? whose PEO question was: Population: Women. Exposure: Tobacco use. Outcome: Cervical intraepithelial neoplasia. Articles published from January 1, 2014 to December 2019 were selected. **Results:** 71 articles were found, 55 being excluded because they did not meet the selection criteria, leaving 16 articles for this paper analysis. Those women who smoked tobacco had a significant association for the development of high-grade intraepithelial neoplasia (OR = 1.43, 95% CI = 1.14-1.80). Likewise, synergy was observed between severe smoking and the use of oral contraceptives, with a greater risk of grade II and III intraepithelial neoplasia (OR = 11.5; 95% CI, 1.88-70.40). **Conclusion:** The available evidence suggests the association between tobacco use and the development of cervical intraepithelial neoplasia, particularly high-grade cervical intraepithelial lesions.

Key words: Cervical intraepithelial neoplasia; Tobacco use, Smoking, Smoking women, Lifestyle Medicine (source: MeSH NLM).

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

² Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

Citar como: Noemí Rojas-Cisneros, Rony Ruíz-Saucedo. Consumo de tabaco y neoplasia intraepitelial cervical tobacco consumption and cervical intraepithelial neoplasia. Rev. Fac. Med. Hum. Enero 2021; 21(1):157-168. DOI 10.25176/RFMH.v21i1.3401

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) constituye una lesión premaligna que antecede el desarrollo de cáncer de cuello uterino. El cáncer de cuello uterino representa el segundo tipo de cáncer más frecuente que afecta a las mujeres en todo el mundo, anualmente alrededor de 9 millones de mujeres lo desarrollan de los cuales el 80% se encuentran en países en desarrollo⁽¹⁾.

La neoplasia intraepitelial cervical se caracteriza a nivel microscópico por la presencia de una serie de manifestaciones que progresan desde una atipia celular hasta diversos grados de displasia. Entre su conformación hay células escamosas anormales que serán eliminadas en gran parte por el sistema inmunológico, sin embargo, ello dependerá del grado de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Es muy importante identificar el grado de neoplasia intraepitelial cervical; el grado I es una displasia leve, por lo cual se considera de bajo grado, mientras que los grados II y III constituyen lesiones de alto grado, el grado II como una displasia moderada y el grado III una displasia severa que puede llegar a comprometer todo el grosor del revestimiento del cuello uterino, considerándose carcinoma in situ.

Dentro de los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentran: la infección genital por VPH, donde el mecanismo de contagio más frecuente es la transmisión sexual; se estima que aproximadamente 80% de las mujeres sexualmente activas en algún momento de su vida tendrán contacto con el virus del papiloma humano. Por lo general la infección por VPH representa el principal factor de desarrollo, sin embargo, existen otros factores que se han relacionado al ser descritos en la literatura, los cuales contribuyen conjuntamente al desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas a nivel del cuello uterino y como consecuencia hacen a las mujeres más propensas a desarrollar cáncer de cuello uterino, entre estos factores se encuentran la edad, condición sociocultural, nivel de conocimiento de salud, número de embarazos, número de partos vaginales, número de compañeros sexuales, características del compañero sexual, consumo de alcohol, consumo de tabaco, edad de inicio de la actividad sexual, planificación hormonal, entre otros⁽²⁾.

Actualmente, se ha evidenciado que las mujeres que presentan el tabaquismo dentro de sus antecedentes están más predisuestas a presentar atipias celulares,

así como a desarrollar cáncer de cuello uterino. De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) se han considerado 62 de los 5 000 componentes del tabaco, resultando ser carcinogénicos, ubicándose al cáncer de cuello uterino dentro de los más asociados. Se obtuvo que existe mayor probabilidad de mortalidad en el 21% de las mujeres con cáncer de cuello uterino y que presentan el antecedente de tabaquismo, por lo que es importante reconocer la intervención de factores exógenos en la aparición del cáncer de cuello uterino^(1,3).

Los factores del estilo de vida se encuentran actualmente en el centro de la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas, incluido el cáncer. El objetivo de este artículo fue determinar el efecto del consumo de tabaco en el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres.

MÉTODOS

En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática utilizando artículos en inglés y español publicados desde el 1 de enero de 2014 hasta diciembre de 2019, en PubMed, Scielo y Google Scholar. Se utilizó la pregunta PEO: ¿Cuál es la asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical? Población: mujeres. Exposición: uso de tabaco. Resultado: neoplasia intraepitelial cervical. Las palabras clave fueron: "tobacco use" (término MeSH) en combinación con "cervical intraepithelial neoplasia" (utilizado en PubMed); "consumo de tabaco", "tabaco", "fumadores" en combinación con "neoplasia intraepitelial cervical" (utilizado en Scielo y Google Scholar). La mención del término "consumo de tabaco" hace referencia al empleo de tabaco a través de cigarrillos. La sintaxis resultante de la búsqueda avanzada fue: (((("women"[mh] OR girls*[tiab] OR girl*[tiab] OR woman*[tiab] OR women's groups*[tiab] OR women groups*[tiab] OR women's group*[tiab])) AND ("tobacco use"[mh] OR tobacco use*[tiab] OR tobacco chewing*[tiab] OR OR tobacco consumption*[tiab] OR smoking*[tiab] OR cigarrete*[tiab])) AND ("cervical intraepithelial neoplasia"[mh] OR cervical intraepithelial neoplasm*[tiab] OR cervical intraepithelial neoplasia*[tiab])). La estrategia de búsqueda se puede evidenciar en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados durante los últimos 5 años.
- Artículos que contengan cualquiera de las



siguientes combinaciones de palabras clave tanto en el título como en el resumen: neoplasia intraepitelial cervical junto con consumo de tabaco, tabaco o fumadoras; "cervical intraepitelial neoplasia" junto a "tobacco use" o "tobacco" o "smoking".

Criterio de exclusión:

- Estudios que no guarden relación directa con el presente tema.
- Artículos que no tienen autor ni identificador de objeto digital (DOI).

El protocolo de estudio fue registrado en el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Universidad Ricardo Palma.

RESULTADOS

Se encontraron 71 artículos, excluyendo 20 por no estar dentro de los últimos 5 años, 32 por no cumplir con la combinación de palabras clave en su estructura, también se excluyeron 3 por no estar directamente relacionados con el tema a revisar. Al final, se excluyeron 55 artículos, por lo cual quedaron 16 artículos para el análisis de este artículo, incluido un artículo con fines teóricos y conceptuales. El diagrama de selección de estudios se puede observar en la Figura 1.

Evidencia de estudios prospectivos:

En el trabajo realizado por Sánchez J. et al se estudió una población de 807 pacientes, de los cuales 629 (77,9%) negaban ser fumadores y 178 (21,1%) eran fumadores, tomando como criterio de exclusión fumadoras ocasionales. Se procedió a calcular el índice tabáquico de las pacientes fumadores, resultando: 148 (83,1%) presentaron un grado leve de tabaquismo, 20 (11,3%) grado moderado de tabaquismo y 10 (5,6%) un grado intenso de tabaquismo. Respecto a los resultados de la prueba de Papanicolaou, 9 (5%) casos presentaron lesión intraepitelial de bajo grado, 3 (1,68%) lesión intraepitelial de alto grado. Al momento de calcular la razón de momios (RM) se obtuvo 1,90 con una probabilidad de 65% para la presencia de atipias celulares en mujeres fumadoras; asimismo, en el riesgo relativo el resultado fue 1,58 más alto para tener atipia cérvico-vaginal en pacientes que fumaban mientras que aquellas que no tenían un riesgo relativo de 0,63⁽¹⁾.

Fang JH. et al. realizaron un estudio para medir el riesgo relacionado con la presencia de neoplasia

intraepitelial de alto grado y respecto a los cambios producidos por el virus del papiloma humano (VPH), así como el tabaquismo, donde se obtuvo que aquellas mujeres fumadoras a largo plazo (más de 8 años) y aquellas que eran fumadoras severas (18 o más cigarrillos por día) tenían un mayor riesgo para desarrollar neoplasia intraepitelial de grado III que las mujeres que nunca habían fumado, teniendo un HR de 2,31 con un IC del 95%, 1,12 a 4,16⁽⁴⁾.

Evidencia de estudios retrospectivos:

En el trabajo realizado por Min KJ. et al., se obtuvo que el tabaquismo pasivo en aquellos pacientes no fumadores se asoció a un mayor riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical grado I (OR = 1,53, IC 95%, 1,07-2,18), el riesgo aumentó con respecto a el mayor tiempo expuesto a este factor (P para tendencia <0,0003); las probabilidades multivariadas de <2 horas = día de tabaquismo pasivo y ≥ 2 horas = día de tabaquismo pasivo fue de 2,48 (IC 95%, 1,49-4,14) y 2,28 (IC 95%, 1,21-4,26) para neoplasia intraepitelial cervical^(2,5). Oh HY et al., refieren que aquellos pacientes que tenían antecedentes de tabaquismo severo y uso prolongado de anticonceptivos orales (OR = 11,5; IC 95%, 1,88-70,4) tenían un mayor riesgo para desarrollar neoplasia intraepitelial de grado II y III⁽⁶⁾.

Xu H. et al., obtuvieron que en aquellas mujeres que consumieron tabaco durante el estudio tenían una asociación significativa para el desarrollo de neoplasia intraepitelial grado II y III (OR = 1,43, IC 95% = 1,14-1,80)⁽⁷⁾. Wudtisan J. et al., observaron que entre todos los factores asociados estaba la presencia del antecedente de tabaquismo (OR = 2,95; IC del 95%, 1,10-7,93; P = 0,032) con significancia para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres menores de 30 años. de edad⁽⁸⁾. Daily LR. et al., refiere que mujeres con edad media de 22.5 años, donde la proporción de fumadores fue de 36,1%, se determinó que el antecedente de tabaquismo (OR = 1,64, IC 95% = 1,2-2-25) se asoció con un historial de citología de alto grado (OR = 2,06, IC del 95% = 1,02-4,01) como neoplasia intraepitelial cervical grado II y III⁽⁹⁾. Lee CH. et al., al evaluar los riesgos para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical, obtuvieron que a pesar de ser la alta carga de ADN del virus del papiloma humano el principal predictor de neoplasia intraepitelial grado I y II, factores como la edad, edad de inicio sexual y el tabaquismo activo o pasivo están involucrados en el desarrollo de estas lesiones⁽¹⁰⁾.

Feng RM. et al., estudiaron el papel del tabaquismo,

así como la exposición pasiva al humo del tabaco en el hogar, asociado al riesgo de infección por virus del papiloma humano (VPH) y neoplasia intraepitelial cervical de grado II. El OR ajustado en aquellas que alguna vez fumaron frente a las que nunca fumaron fue de 1,45 (IC 95% = 1,10-1,91) para la infección por VPH y 1,89 (IC 95% = 1,03-3,44), con respecto a la neoplasia intraepitelial cervical grado II. En cuanto a los fumadores activos, como los fumadores pasivos, tenían un riesgo aumentado de 1,57 veces (IC del 95% = 1,14 a 2,15) de infección por VPH y un riesgo de 1,99 veces (IC del 95% = 1,02 a 3,88) de desarrollar neoplasia intraepitelial de grado II⁽¹¹⁾. Pérez R. et al., obtuvieron que predominaban las neoplasia intraepiteliales cervicales de bajo grado (NIC 1) (n = 115; 48,94%) y las neoplasia intraepitelial cervical grado II (n = 76; 32,34%), se observó que existía una mayor correlación entre las lesiones y el índice tabáquico (Rho Spearman 0,84; P <0,0001⁽¹²⁾. Cifuentes LY. et al., tenían una población donde el rango de edad era de 16 a 71 años, cuya media es 42,2 (DE = 14,57); encontrando que el 11,3% eran fumadores, con una OR = 12,1 (IC 5%, 4,0-36,3) (p <0,001)⁽¹³⁾.

Iwata T. et al., estudiaron el perfil de citoquinas

presentes en la mucosa cervical de pacientes japoneses con neoplasia intraepitelial cervical, obteniendo niveles significativamente más bajos de proteína inflamatoria de macrófagos-1 β (MIP-1 β) (P = 0.018) en pacientes fumadores, sin embargo, concluyeron que este hábito facilita aún más la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH)⁽¹⁴⁾. Roura E. et al., realizaron un estudio para evaluar la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical grado III; el estado de fumar, la duración y la intensidad mostraron un riesgo dos veces mayor de neoplasia intraepitelial cervical de grado III, mientras que en las que dejaron de fumar, el tiempo transcurrido desde que dejaron de fumar se asoció con un riesgo dos veces menor⁽¹⁵⁾. Andrade CE. et al., estudiaron los factores de riesgo de recurrencia para neoplasia intraepitelial cervical en pacientes que habían sido sometidas a tratamiento quirúrgico, con un seguimiento cuya mediana de tiempo de 22,6 meses; en el análisis multivariado, el único factor de riesgo independiente de recurrencia fue el consumo de tabaco (HR = 3,5, IC = 95%, 1,6-7,6, P = 0,002)⁽¹⁶⁾.

Los diseños y resultados de los estudios se encuentran en la Tabla 5.

Tabla 1. Búsqueda sistemática: Términos claves.

		DeCS	MeSH	
P	Participantes	Mujeres	Women	"Women"[Mesh]
E	Exposición	Consumo de Tabaco	Tobacco Use	"Tobacco Use"[Mesh]
O	Outcome	Neoplasia Intraepitelial Cervical	Cervical Intraepithelial Neoplasia	"Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]



Tabla 2. Búsqueda sistemática: Otros términos

			MeSH	Otros
P	Participantes	Mujeres	Women	Women Girls Girl Woman Women’s Groups Women Groups Women’s Group
E	Exposición	Consumo de Tabaco	Tobacco Use	Tobacco Use Tobacco Uses Tobacco Chewing Tobacco Consumption Smoking Cigarette
O	Outcome	Neoplasia intraepitelial cervical	Cervical Intraepithelial Neoplasia	Cervical Intraepithelial Neoplasia Neoplasia, Cervical Intraepithelial Cervical Intraepithelial Neoplasm Intraepithelial Neoplasm, Cervical Intraepithelial Neoplasms, Cervical Neoplasm, Cervical Intraepithelial Neoplasms, Cervical Intraepithelial Intraepithelial Neoplasia, Cervical Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III

Tabla 3. Búsqueda sistemática: Asignación de etiquetas a términos

			MeSH	Otros
P	Participantes	Mujeres	“Women”[Mesh]	Women *[tiab] Girls*[tiab] Girl*[tiab] Woman*[tiab] Women’s Groups*[tiab] Women Groups*[tiab] Women’s Group*[tiab]
E	Exposición	Consumo de Tabaco	“Tobacco Use”[Mesh]	Tobacco Use *[tiab] Tobacco Uses*[tiab] Tobacco Chewing*[tiab] Chewing, Tobacco*[tiab] Tobacco Consumption*[tiab] Consumption, Tobacco*[tiab] Smoking*[tiab] Cigarette*[tiab]
O	Outcome	Neoplasia intraepitelial cervical	“Cervical Intraepithelial Neoplasia”[Mesh]	Cervical Intraepithelial Neoplasia *[tiab] Neoplasia, Cervical Intraepithelial*[tiab] Cervical Intraepithelial Neoplasms*[tiab] Cervical Intraepithelial Neoplasm*[tiab] Intraepithelial Neoplasm, Cervical*[tiab] Intraepithelial Neoplasms, Cervical*[tiab] Neoplasm, Cervical Intraepithelial*[tiab] Neoplasms, Cervical Intraepithelial*[tiab] Intraepithelial Neoplasia, Cervical*[tiab] Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III*[tiab]

Tabla 4. Búsqueda sistemática: Asignación de etiquetas a términos

MeSH + Otros términos			
P	Participantes	Mujeres	"Women" [mh] OR Girls*[tiab] OR Girl*[tiab] OR Woman*[tiab] OR Women's Groups*[tiab] OR Women Groups*[tiab] OR Women's Group*[tiab]
E	Exposición	Consumo de tabaco 1	"Tobacco Use" [mh] OR Tobacco Use*[tiab] OR Tobacco Chewing*[tiab] OR OR Tobacco Consumption*[tiab] OR smoking*[tiab] OR cigarette*[tiab]
O	Outcome	Neoplasia intraepitelial cervical	"Cervical Intraepithelial Neoplasia" [mh] OR Cervical Intraepithelial Neoplasm*[tiab] OR Cervical Intraepithelial Neoplasia*[tiab]

ARTÍCULO DE REVISIÓN

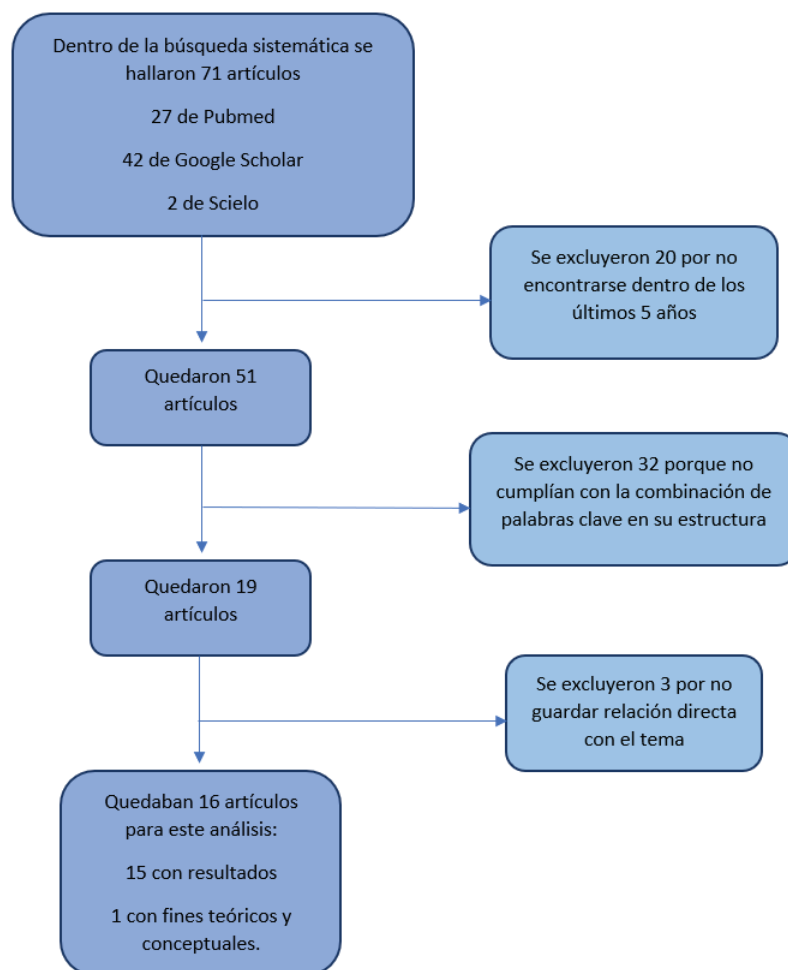
**Figura 1.** Diagrama de selección de estudios.



Tabla 5. Títulos, diseño y resultados de los trabajos de investigación relacionados al consumo de tabaco y neoplasia intraepitelial.

Estudios cohorte	Autor / año de publicación	Procedencia	Población	Resultados
Tabaquismo y atipias celulares cervicovaginales ⁽¹⁾	Sánchez JM et al. / 2017	México	807	Razón de momios (RM) fue 1.90 con una probabilidad de 65% para la presencia de atipias celulares en pacientes fumadores, y el riesgo relativo fue de 1.5813 (158.13%) mayor para tener atipias celulares cervico-vaginales en las pacientes que fumaban.
Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies ⁽⁶⁾	Fang JH et al. / 2018	China	7129	Para aquellas que eran fumadoras severas (18 a más cigarrillos por día) tuvieron un incrementado riesgo para neoplasia intraepitelial grado III que aquellas mujeres que nunca fumaron, teniendo un HR de 2.31 con un IC del 95%, 1.12 a 4.16.
Estudios casos y controles				
Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use with Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women ⁽⁶⁾	Oh HY et al. / 2015	Corea	678	Los pacientes que tenían como antecedente conjunto tabaquismo severo y el uso de anticonceptivos orales a largo plazo (OR = 11.5; IC del 95%, 1.88-70.4) tenían mayor riesgo de neoplasia intraepitelial de grado II y III.
Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia ⁽⁷⁾	Xu H et al. / 2018	Australia	4522	Las mujeres que consumieron tabaco durante el estudio tenían una significativa asociación para el desarrollo de neoplasia intraepitelial grado II y III (OR = 1.43, IC del 95% = 1.14-1.80), incrementándose el riesgo cuando aumentaban el consumo de cigarrillos/ día (tendencia p= 0.02), mientras que en aquellas pacientes exfumadoras el riesgo disminuyó (p-trend = 0.04) en relación al tiempo que dejaron de consumir tabaco.
Factors Associated with Development of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix in Women Younger than 30 Years ⁽⁸⁾	Wudtisan J et al. / 2018	Tailandia	345	El antecedente de tabaquismo (OR=2.95; IC del 95%, 1.10- 7.93; P = 0.032) con significancia para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres menores de 30 años, en comparación con las mujeres mayores de 30 años.
Factores asociados al hallazgo de lesiones preneoplásicas en citología vaginal: Estudio de casos y controles ⁽¹³⁾	Cifuentes LY et al. / 2014	Colombia	168	Se halló que 11.3% eran fumadoras, con un OR = 12.1; IC del 95% (p < 0.001).
Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia ⁽¹⁴⁾	Iwata T et al. / 2014	Japón	130	Los niveles de la citoquina MIP-1beta significativamente más bajos (P=0.018) en las pacientes fumadoras, sin embargo, se llegó a la conclusión que este hábito facilita aún más la infección persistente por virus del papiloma humano.
Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort ⁽¹⁵⁾	Roura E et al. / 2014	España	308036	Se evaluó la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical grado III; en el análisis de cohorte, el estado de fumar, la duración y la intensidad mostraron un riesgo dos veces mayor de neoplasia intraepitelial cervical grado III.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) recurrence in patients with positive cone margins ⁽¹⁶⁾	Andrade C et al. / 2014	Brasil	97	Al realizar el seguimiento cuya mediana de tiempo fue 22.6 meses; en el análisis multivariado el único factor de riesgo independiente para la recurrencia fue el consumo de tabaco (HR = 3.5, IC=95%, 1.6-7.6, P= 0.002).
Estudios transversales				
Association Between Passive Smoking and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in Korean Women ⁽⁵⁾	Min Kl et al. / 2017	Corea	1322	El tabaquismo pasivo en aquellos pacientes no fumadores se asoció a un mayor riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical grado I (OR = 1.53, un IC del 95%, 1.07-2.18).
High Rates of High-Grade Cervical Dysplasia in High-Risk Young Women With Low-Grade Cervical Cytology ⁽⁹⁾	Daily LR et al. / 2018	Estados Unidos	1058	El antecedente de tabaquismo (OR= 1.64, IC 95% = 1.2-2-25) se asociaba a un historial de citología de alto grado (OR=2.06, IC del 95% = 1.02-4.01) como neoplasia intraepitelial cervical grado II y III.
Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse ⁽¹¹⁾	Feng RM et al. / 2017	China	16422	El OR ajustado en aquellas que alguna vez fumaron versus las que nunca fumaron fue 1.45 (IC del 95% = 1.10-1.91) para la infección por VPH y 1.89 (IC del 95% = 1.03-3.44), respecto a neoplasia intraepitelial cervical grado II. El tabaquismo pasivo tuvo un riesgo ligeramente mayor de infección por VPH con OR ajustado 1.11 (1.00-1.24), pero no se observó asociación estadística entre la exposición pasiva al humo y neoplasia intraepitelial cervical grado II.
Estudios descriptivos				
Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): Estudio descriptivo ⁽²⁾	Barríos L et al. / 2016	Colombia	150	8 mujeres que representan el 5.33% del total refirieron tener el hábito de fumar, teniendo el diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales escamosas.
Risk evaluation for the development of cervical intraepithelial neoplasia: Development and validation of riskscoring schemes ⁽¹⁰⁾	Lee CH et al. / 2015	Taiwán	51523	Se obtuvo que a pesar de ser la alta carga de ADN del virus del papiloma humano el factor principal predictor de neoplasia intraepitelial grado I y II, se hallaba el tabaquismo activo o pasivo dentro del desarrollo de estas lesiones.
Mujeres fumadoras y su asociación con atipia del cérvix uterino en Las Tunas, Cuba ⁽¹²⁾	Pérez R et al. / 2019	Costa Rica	235	Predominaron las neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado (NIC 1) (n=115; 48.94%) y neoplasia intraepitelial cervical grado II (n=76; 32.34%), respecto al hábito de fumar (n=82; 34.89%), se evidenció mayor correlación entre las lesiones y el índice tabáquico (Rho Spearman 0.84; P < 0.0001).
Cigarrillo y cáncer de cuello uterino ⁽³⁾	Núñez J et al./ 2017	Chile		Fines teóricos y conceptuales.



Tabla 6. Importancia, fortalezas y debilidades de los trabajos relacionados al consumo de tabaco asociado a neoplasia intraepitelial cervical.

Importancia del trabajo		Fortalezas	Debilidades
Título			
Tabaquismo y atipias celulares cérvico-vaginales	Se logró identificar la existencia de una correlación entre el tabaquismo y las atipias celulares cérvico-vaginales.	El diseño prospectivo, así como el tiempo de duración del estudio. El tamaño de la muestra fue considerable permitiendo llevar a cabo el estudio.	No se incluyeron datos directamente vinculados al desarrollo de un grado de neoplasia intraepitelial en específico.
Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): Estudio descriptivo	Permitió determinar los factores de riesgo con mayor prevalencia en las pacientes con diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales.	El tamaño de la muestra fue adecuada para permitir la revisión del estudio. La edad de partida fue adecuada para delimitar el estudio.	Al ser un estudio descriptivo existe información de la base de datos que no logró ser obtenida.
Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies	Se obtuvo la medida del riesgo relacionado con el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado respecto a los cambios producidos por el virus del papiloma humano y el hábito de fumar.	Al tener un prospectivo permite llevar a cabo el seguimiento a los casos. La población estudiada generó resultados significativos.	No incluyó valorar características adicionales vinculados al hábito tabáquico como la edad de inicio y la frecuencia.
Association Between Passive Smoking and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in Korean Women	Se realizó la recopilación de información que detalla la presencia del hábito de fumar en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical, en donde el tabaquismo pasivo no se relacionó con el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical.	El estudio permitió evaluar la asociación específica con el desarrollo de neoplasia intraepitelial grado I. El tamaño de la muestra fue realmente significativa para permitir una adecuada comparación.	El diseño transversal. No incluyó datos de pacientes que sí eran usuarias de tabaco.
Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use with Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women	Se consiguió valorar el efecto conjunto del tabaquismo y el uso de anticonceptivos orales frente al riesgo de neoplasia intraepitelial.	Valoró la asociación entre el consumo de tabaco y anticonceptivos orales como mayor riesgo existente para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical.	No valoró la presencia de las características relacionadas al consumo de tabaco.
Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia	Se logró comprender la asociación existente entre las lesiones cervicales de alto grado en mujeres mayores y el uso de anticonceptivos hormonales junto al hábito de fumar como cofactores reconocidos para el desarrollo de lesiones premalignas.	Evaluó el riesgo que provoca el empleo conjunto de tabaco y anticonceptivos hormonales. El rango de edad de la población, puesto que son mujeres premenopáusicas.	La magnitud de la asociación pudo verse afectada debido a las características del grupo control.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

<p>Factors Associated with Development of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix in Women Younger than 30 Years</p>	<p>Se pudo determinar los factores asociados con el mayor riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado en mujeres menores de 30 años.</p>	<p>El periodo de tiempo que abarca el estudio permitió recopilar información muy significativa para el desarrollo del trabajo.</p>	<p>El tamaño de la población. No incluyó la valoración de la cantidad de cigarrillos.</p>
<p>High Rates of High-Grade Cervical Dysplasia in High-Risk Young Women With Low-Grade Cervical Cytology</p>	<p>Se determinó la tasa de neoplasia intraepitelial grado II en jóvenes de alto riesgo.</p>	<p>El grupo etario de la población permitió aportar nuevos datos frente al riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial.</p>	<p>El diseño transversal. No se incluyeron datos relevantes para el estudio.</p>
<p>Risk evaluation for the development of cervical intraepithelial neoplasia: Development and validation of risk-scoring schemes</p>	<p>Se desarrollaron pautas para la detección de cáncer a través de esquemas simples de calificación en mujeres con altos factores de riesgo.</p>	<p>El tamaño de la muestra. Se evaluó una forma diferente de contacto con el tabaco relacionada al desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical.</p>	<p>Ser un estudio descriptivo. Se hallaron factores que generaron confusión en el desarrollo del trabajo.</p>
<p>Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse</p>	<p>Se examinó el tabaquismo y la exposición pasiva al humo dentro del hogar en relación con el riesgo de infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical grado II.</p>	<p>Permitió evidenciar el rol del tabaco frente al factor principal para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical. El tamaño de la muestra. El periodo de tiempo fueron 8 años.</p>	<p>El diseño del estudio fue transversal. No se incluyeron datos sobre la edad de las pacientes estudiadas.</p>
<p>Mujeres fumadoras y su asociación con atipia del cuello uterino en Las Tunas, Cuba</p>	<p>Se identificó la correlación entre el tabaquismo y la presencia de atipia de células del cuello uterino.</p>	<p>El periodo de tiempo del estudio permitió la recolección de información relevante. El tamaño de la muestra fue significativo.</p>	<p>Al ser un estudio descriptivo, no es extrapolable.</p>
<p>Factores asociados con el hallazgo de lesiones preneoplásicas en citología vaginal: estudios de casos y controles</p>	<p>Se identificaron los factores socioculturales asociados al desarrollo de lesiones preneoplásicas.</p>	<p>Es un estudio analítico. Selección una población estrechamente vinculada al problema en estudio.</p>	<p>El tamaño de la población. No especificó el grado de neoplasia intraepitelial cervical asociada.</p>
<p>Perfil de citocinas en la mucosa cervical de pacientes japoneses con neoplasia intraepitelial cervical</p>	<p>Los factores de riesgo asociados con la recurrencia de la neoplasia intraepitelial cervical se evaluaron después de que los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico.</p>	<p>Evaluó específicamente la importancia de la recurrencia en pacientes que se habían sometido a cirugía.</p>	<p>Es un estudio retrospectivo. El tamaño de la muestra fue pequeño.</p>



DISCUSIÓN

A través de la presente revisión sistemática se observó que existe una asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical, lo cual ha sido evidenciado por diversos autores^(1,3,4,5,14). Se pudieron revisar estudios de cohorte, casos y controles, así como estudios transversales.

Dentro de los estudios de cohorte, se observó que en el trabajo realizado por Sánchez JM et al. en México, las mujeres que fumaban tenían un mayor riesgo de atipias celulares cérvico-vaginales; asimismo, Fang JH et al. en China, reportaron un mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical de grado III en fumadoras severas^(1,4).

En estudios de casos y controles se pudo mostrar la relación entre el consumo de tabaco y los tres grados de neoplasia intraepitelial cervical, observándose que el consumo de tabaco estuvo presente, resultando uno de los factores que incrementa el riesgo de lesiones cervicales intraepiteliales en el 32% de los casos. Este efecto es mayor en relación a la edad de inicio, cuyo rango de edad promedio se sitúa entre los 15 y 19 años, así como el tiempo de consumo^(7,9,12).

De manera interesante, en un estudio de casos y controles se observó que el riesgo para neoplasia intraepitelial cervical grado II y III disminuyó en exfumadoras (p -trent = 0,004), evidenciándose un beneficio con relación al tiempo que dejaron de consumir tabaco⁽⁷⁾.

En relación con los hallazgos sobre el uso de anticonceptivos orales, en un estudio realizado por Oh HY et. Al, se observó que aquellas pacientes que tenían antecedentes de tabaquismo severo y uso concomitante de anticonceptivos orales como consecuencia tenían un mayor riesgo de neoplasia intraepitelial grado II y III⁽⁶⁾.

Actualmente, el papel de la inflamación, dentro del estudio del microambiente tumoral, es uno de los principales campos de investigación del cáncer. Existe evidencia de un fuerte vínculo entre la inflamación crónica y el cáncer. La inflamación se ha implicado en el inicio y la progresión de los tumores, así como con la eliminación de células cancerosas.

Muchos hábitos de estilo de vida producen niveles bajos pero constantes de inflamación que pueden aumentar el riesgo de cáncer. Los puntos destacados

incluyen alimentos, tabaco, alcohol, agentes infecciosos, obesidad, entre otros. En las mujeres, tanto el VPH relacionado con los hábitos sexuales como el tabaquismo relacionado con los hábitos tóxicos socialmente aceptados, producen inflamación crónica y metainflamación, lo que constituye objetivos para la prevención y el tratamiento de la NIC con Lifestyle Medicine. Se ha demostrado que numerosos agentes antiinflamatorios, incluidos los identificados a partir de fuentes naturales, exhiben actividades quimiopreventivas.

Se cuenta con limitada publicación sobre ensayos clínicos relacionados con el tabaco y la NIC. El presente trabajo es una de las primeras revisiones sistemáticas sobre la asociación entre el consumo de tabaco y neoplasia intraepitelial cervical. Nuestro estudio incluyó un número importante de estudios heterogéneos. Además, tiene inherentemente las limitaciones reconocidas de los estudios observacionales.

Existe evidencia abrumadora de múltiples fuentes de que fumar cigarrillos aumenta significativamente el riesgo de múltiples enfermedades crónicas, como enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares, diabetes y cáncer.

A pesar del reconocimiento generalizado del importante papel de las medidas y prácticas de la Medicina del Estilo de Vida como componente clave del tratamiento y la prevención del cáncer, se ha avanzado poco en la mejora de los hábitos y acciones de la población femenina. Trabajar en el modelo preventivo del cáncer con la Medicina del Estilo de Vida resulta esencial tanto para la comunidad médica como para los tomadores de decisiones en salud pública.

CONCLUSIÓN

La evidencia disponible sustenta la asociación entre el consumo de tabaco y neoplasia intraepitelial cervical. Asimismo, se evidenció que el tabaquismo no solo se asocia con neoplasia intraepitelial cervical, sino especialmente a lesiones intraepiteliales de alto grado. Finalmente, se debería poner mayor atención a aquellas pacientes que usan anticonceptivos orales y consumen tabaco, ya que esta combinación puede incrementar el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical, por lo cual se requiere profundizar en mayores estudios.

Agradecimiento: En primer lugar, agradecemos a Dios por sus bendiciones y oportunidades, así como al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas (Director del INICIB) y a las personas que nos apoyaron en la realización del presente trabajo.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente

trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 27 de octubre 2020

Aprobado: 20 de diciembre 2020

Correspondencia: Noemí Rojas-Cisneros.

Dirección: Av. Benavides 5440. Santiago de Surco, Lima-Perú.

Teléfono: + 51-987400670

Correo: noemi.rojas@urp.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez JM, García CV, Muñoz G. Tabaquismo y atipias celulares cérvico-vaginales. (México). *Aten Fam.* 2017; 24(1):3-7. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.af.2017.01.002>
2. Barrios L, Lecompte PA, Leones A, López FR. Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): Estudio descriptivo. (Colombia). *Archivos de Medicina (Col).* 2016; 16(1):109-117. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.16.1.1222.2016>
3. Núñez J. Cigarrillo y cáncer de cuello uterino. (Chile). *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2017; 82(2):232-240. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262017000200014>
4. Fang JH, Yu XM, Zhang SH, Yang Y. Efecto de fumar sobre el cáncer de cuello uterino de alto grado en mujeres sobre la base de estudios de infección por el virus del papiloma humano. (China). *J Can Res Ther.* 2018; 14, Supl S1: 184-9. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.179190>
5. Min KJ, Lee JK, So KA, Kim MK. Association Between Passive Smoking and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in Korean Women. (Corea). *J Epidemiol.* 2017. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20160118>
6. Oh HY, Kim MK, Seo SS, Lee JK. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use with Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. (Corea). *J Epidemiol.* 2016;26(1):22-29. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20150047>
7. Xu H, Egger S, Velentzis LS. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Ca Epidemiol.* 2018; 162-169. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.05.013>
8. Wudtisan J, Tantipalakorn C, Charoenkwan K. Factors Associated with Development of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix in Women Younger than 30 Years. (Tailandia). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 20 (4), 1031-1036. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.4.1031>
9. Daily LR, Erickson B, Pasko D. High Rates of High-Grade Cervical Dysplasia in High-Risk Young Women With Low-Grade Cervical Cytology. (Estados Unidos). *J of Low Gen Tract Disea.* 2018. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000381>
10. Lee CH, Peng CY, Li RN. Risk evaluation for the development of cervical intraepithelial neoplasia: Development and validation of risk-scoring schemes. (Taiwán). *Int. J. Cancer.* 2015; 136, 340–349. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28982>
11. Feng RM, Hu SY, Zhao FH. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. (China). *J Gynecol Oncol.* 2017; 28(5). [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e47>
12. Pérez R, Cordero Y, Del Río T. Mujeres fumadoras y su asociación con atipia del cérvix uterino en Las Tunas, Cuba. (Costa Rica). *Rev Med Sin.* 2019; 4(7). [Citado el 14 de octubre del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i7.258>
13. Cifuentes LY, Manrique FG, Ospina JM. Factores asociados al hallazgo de lesiones preneoplásicas en citología vaginal: Estudio de casos y controles. (Colombia). *Av. Enferm.* 2014; 32(1): 63-71. [Citado el 14 de octubre del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v32n1.46064>
14. Iwata T, Fujii T, Morii K. Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia. (Japón). *Int J Clin Oncol.* 2014. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0680-8>
15. Roura E, Castellsagué X. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. (España). *Int. J. Cancer.* 2014; 135, 453–466. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28666>
16. Andrade C, Dos Reis R, Veira MA. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) recurrence in patients with positive cone margins. (Brasil). *Gyn Oncol.* 2014. [Citado el 29 de agosto del 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.172>