

LESIONES PREMALIGNAS DEL CÉRVIX EN PACIENTES CON ECTOPIA CERVICAL Y CITOLOGÍA NEGATIVA PARA MALIGNIDAD EN EL CENTRO DE PATOLOGÍA CERVICAL DEL HOSPITAL SUSANA LÓPEZ DE VALENCIA DE POPAYÁN-CAUCA.

Harold Enrique Silva*, Maria Piedad Acosta**, Jose Vicente Erazo*,
Diego Illera Rivera***

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de presentación de lesiones premalignas del cérvix uterino en pacientes con ectopia y citologías negativas para malignidad. **Diseño:** Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal. **Método:** Se seleccionaron 203 pacientes a quienes se les encontró citología negativa para malignidad y cervix de aspecto anormal a la especuloscopia, se incluyeron 83 pacientes en quienes se corroboró la ectopia por colposcopia y se tomó biopsia de cervix para estudio histopatológico. **Resultados:** El análisis estadístico fue realizado con el programa STATA V10. De acuerdo a sus características sociodemográficas, la edad promedio para la población fue de 32 años (rango 18-51), de las cuales el 75.9% (63) pertenecen al área urbana y el 24.1% (20) al área rural, los regímenes de seguridad social vinculado, subsidiado y contributivo están representados por el 24.1%, 38.54%, y 37.35% respectivamente. Del total de pacientes estudiadas con relación a su diagnóstico histopatológico, al 32.53% se le realizó diagnóstico de cervicitis, al 3.61% de NIC I (Displasia leve), y al 63.86% de condiloma plano viral. **Conclusión:** La población objeto del estudio es una población de bajo riesgo. En el análisis bivariado no se encontró significancia. No se hallaron lesiones intraepiteliales de alto grado, pero sí una alta frecuencia de condiloma plano viral.

Palabras clave: citología, cervicitis, condiloma, cáncer, VIH, VPH.

Recibido para evaluación: Mayo 15 de 2008. Aprobado para publicación: Octubre 29 de 2008

* Médico residente III año de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

** Especialista en Ginecología y Obstetricia. Docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

*** Docente Departamento de Medicina Social y Salud Familiar, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Correspondencia: Dr. Harold Silva. Carrera 8 No 9 N - 38. Torre 1 Apto 203, Popayán, Cauca, Colombia.
Correo electrónico: harold_silva77@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of presentation of premalignant injuries of the uterine cervix in patients with ectopy and cytologies negative for malignancy. **Design:** Is a descriptive study of cross section. **Method:** 203 patients preselected themselves who was negative cytology for malignancy and cervix of abnormal aspect to the especuloscopy, included 83 patients in those who ectopy by colposcopy was corroborated and to take biopsy of cervix for histopathologic study. **Results:** The statistic analysis was realized with program STATA V10. According its sociodemographic characteristics, the age average for the population was of 32 years (rango 18-51), of which the 75,9% (63) belong to the urban area and the 24,1% (20) to the rural area, the regimes of tie, subsidized and contributing social security are represented by the 24,1%, 38,54%, and 37,35% respectively. Of the total of patients studied in relation to its histopathologic diagnosis, the 32,53% was realized cervicitis diagnosis, the 3,61% of NIC I (Displace slight), and 63,86% of condiloma flat viral. **Conclusion:** The population object of the study is a population of low risk. In the bivariate analysis was not significance statistically. Were not intraepithelial lesions of high degree, but if a high frequency of condiloma flat viral.

Key Words: cytology, cervicitis, condyloma, cancer, HIV, HPV.

INTRODUCCIÓN

El ectropión cervical se define como la presencia o exposición del epitelio cilíndrico del endocérvix con sus pliegues y glándulas hacia el exocérvix(1). Existen varias teorías acerca de su origen entre ellas están: la teoría inflamatoria, la teoría traumática y la teoría hormonal. La incidencia de ectropión cervical en la población general es del 20-46%, la asociación entre ectropión cervical e infección por el VPH es del 28.5% (2) y de lesiones premalignas tipo NIC I del 38.6% (3). Esta claramente establecido que aquellos factores que intervienen en el desarrollo del ectropión cervical como son el uso de anticonceptivos orales (4), la gran paridad (5), las infecciones cervicales (6) y el hábito de fumar, han sido asociados de manera independiente en estudios específicos que han logrado demostrar la relación causal con el cáncer de cérvix uterino. Múltiples estudios de tipo analítico han encontrado una fuerte relación causal entre la presencia de ectropión cervical e infecciones específicas del tipo de la clamidiasis (7), herpes simplex tipo 2, gonorrea (7), citomegalovirus (8,9), VPH (2, 10) y VIH (11). Con respecto a estos dos últimos los resultados han sido controvertidos y divididos. Además infecciones como la clamidiasis influyen de manera concomitante como facilitador de otras infecciones específicas, ya sea interviniendo localmente o a nivel de la respuesta inmune propia del huésped. En estos estudios también se ha hecho la asociación entre el consumo de anticonceptivos orales con ectopia cervical e infecciones cervicales, encontrando de igual manera relación causal.

La infección por el VPH es considerada como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo (12). La prevalencia en Colombia en la población femenina general es del 14.9 % siendo mayor en mujeres menores de 20 años con el 26%. (13). La infección por el virus del papilo-

ma humano es una condición necesaria para el desarrollo del cáncer cervical, evidencias recientes usando reacción de cadena de polimerasa (PCR) en una gran colección de especímenes de cáncer de cuello uterino, concluyen que el ADN del HPV está presente en el 99,7% de los casos. Desde los cambios displásicos a nivel epitelial llamados lesiones premalignas, hasta el desarrollo del cáncer es un proceso dinámico, progresivo y secuencial que puede demorar tiempo y que dependiendo de factores como la virulencia del agente, estado inmune del sujeto y otros aspectos de tipo ambiental puede demorar entre 4 hasta 15 y 20 años. Partiendo de estas condicionantes que determinan la aparición o no de la enfermedad clínica podemos afirmar que no todas las personas infectadas con el VPH desarrollarán la enfermedad. A nivel mundial y en pro de la detección temprana del cáncer de cérvix se ha establecido el uso de la citología como método de tamizaje, bajo condiciones ideales, la sensibilidad de esta prueba es del 57% y la especificidad del 85%, con problemas en estos aspectos por múltiples razones que incluyen la toma, la fijación, la lectura y la alta de cumplimiento en los estándares y el control de calidad.

Existe una clara asociación entre algunos factores y la presencia de infección cervical por el virus del papiloma humano, los mismos factores que se asocian al origen del ectropión cervical. Es conocido que el ectropión cervical expone el epitelio glandular del endocérvix, el cual es un epitelio débil comparado con la función protectora del epitelio escamoso del exocérvix. Esta debilidad permite que por medio del trauma de su exposición, de las infecciones, del coito, se rompa su función de barrera y permita la inoculación de los gérmenes. Se postula que la exposición de la zona de transformación en el ectropión, es el factor que determina una mayor frecuencia de infección por el Virus del Papiloma Humano. Se ha documentado el

tropismo específico del virus por el epitelio de la zona de transformación y la facilitación de su replicación debido a la mayor tasa de recambio celular a ese nivel.

A través de la práctica clínica, e indicado por el aspecto macroscópico del cervix, se han realizado colposcopias y biopsias en aquellas pacientes con ectropión cervical y citología negativa para malignidad, encontrando frecuentemente lesiones premalignas asociadas a infección por el Virus del Papiloma Humano. No resulta claro el papel de la citología en dichas situaciones, pero es conocida su baja sensibilidad para la detección de la infección por VPH y lesiones intra epiteliales de bajo grado.

Ahora si sumamos el hecho de que un porcentaje importante de los resultados de las citologías informados como inflamatorias o con cambios celulares reactivos/repasivos, se podría explicar su baja sensibilidad, ya que de acuerdo a lo descrito por varios autores, la citología inflamatoria resulta de difícil lectura para el citólogo y/o patólogo (14), además de que la teoría inflamatoria del origen de la ectopia propone una amplia presencia de infiltrado inflamatorio agudo y crónico que puede suceder por el proceso primario o secundario a una infección no identificada a nivel del cérvix. Es por esto que se ha propuesto la evaluación colposcópica con biopsia para aquellas pacientes con citologías con cambios inflamatorios persistentes a pesar de haber recibido tratamiento (14).

Dadas las características de los métodos de *screening* y diagnósticos como la citología y la colposcopia, donde la primera tiene una baja sensibilidad (45-65%) y excelente especificidad (>90%) y la segunda valores inversos de muy alta sensibilidad (>92%) y baja especificidad (27-45%), se consideran métodos complementario para la evaluación del cérvix, que deben ser utilizados de manera conjunta para la detección temprana del cáncer de cérvix, lesiones premalignas y evaluación de cérvix anormales o sospechosos de neoplasia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Previa presentación, análisis y autorización del Comité de Investigaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud y del respectivo comité de Ética de la Universidad del Cauca, se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en el Centro de Patología Cervico-Uterina (CPCU) del Hospital Susana López de Valencia de la Ciudad de Popayán, desde el 01 Enero de 2007 hasta el 31 de marzo de 2008. Se contó con la participación de 3 Ginecólogos y Obstetras, Colposcopistas de amplia experiencia y docentes de la Universidad del Cauca.

El Video-Colposcopio utilizado es marca Leissengang de última generación. El CPCU tiene protocolos preestablecidos para la realización de la Colposcopia y la manipulación, almacenamiento, conservación, rotulación y transporte de los especímenes tomados para el estudio histopatológico.

Inicialmente se preseleccionaron 203 pacientes quienes presentaban cervix uterinos macroscópicamente anormales u/o que impresionaban tener ectropión y citología negativa para la malignidad (BETHESDA 2001), pero ingresaron al estudio 83 pacientes quienes cumplieron a cabalidad con los criterios de inclusión. Vale la pena anotar que las citologías reportadas como negativas para malignidad podrían ser informadas como normales, inflamatorias o con cambios reactivos reparativos y de igual manera se incluyeron en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: mujeres que hayan iniciado vida sexual, edades que oscilen entre los 13 y 55 años, con ectropión cervical confirmado por colposcopia, citología negativa para malignidad y sin anormalidad a nivel de la células epiteliales escamosas o glandulares; y los de exclusión fueron: Antecedente previo de patología cervical asociada al VPH con o sin tratamiento, antecedentes de procedimientos quirúrgicos o abrasivos del cérvix y colposcopia insatisfactoria. Tras la identificación de las pacientes seleccionadas, se les invito a participar del estudio y se obtuvo el consentimiento informado para su participación y la realización de una Colposcopia-Biopsia del cérvix uterino. Previo a su toma se aplicó el respectivo instrumento de recolección de datos que incluía tres apartes: Primero las características sociodemográficas, segundo los antecedentes Ginecológicos, Obstétricos y del comportamiento sexual y tercero el informe de las citologías, colposcopia y biopsia. Todas las biopsias fueron procesadas e informadas en el mismo laboratorio de Patología.

Una vez informada la biopsia, se completó el instrumento de recolección de datos y con la información allí consignada se elaboró una base de datos en excel (office 2003). El análisis estadístico fue realizado con el programa STATA V10, con el que se obtuvo un análisis univariado, con distribución de frecuencias y medidas de tendencia central y luego un análisis bivariado producto del cruce de la variable dependiente, con el resto de variables, buscando asociaciones que tuvieran significancia estadística.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 32 años con un rango entre los 18 y 51 años. La distribución fue homogénea en todas las

edades y al agruparlos por grupos de riesgo según la edad, aquellos menores de 25 años constituyeron el 19,28% y mayores de 40 años el 20,28%. El 75,9% de las pacientes tenían su domicilio en el área urbana, el 80,72 % tenían compañero sexual estable, de las cuales el 45,78% eran casadas y el 34,94% convivían en Unión libre. Con respecto a su escolaridad el 51,81% tenían un nivel educativo menor a la secundaria completa y únicamente el 14,46% alcanzaron un nivel técnico o profesional.

Hubo una mayor frecuencia de mujeres de raza mestiza con un 68%, seguido por la raza blanca (19%), indígenas (11%) y negros (2%). Los regímenes de seguridad social, vinculado, subsidiado y contributivo, estuvieron representados con el 24,1%, 38,55% y 37,35% respectivamente.

Solamente el 8,43% de las pacientes eran consideradas grandes multíparas (>4 embarazos) y en su mayoría con el 51,81% tuvieron entre 2-3 embarazos. El inicio de la actividad sexual sucedió en menores de 18 años en el 55,42% y de todo el grupo, el 73,31% afirmaron haber tenido 2 o menos compañeros sexuales.

Hasta un 80,72% de las pacientes refirieron planificar con algún método, siendo el DIU y la ligadura los métodos más utilizados con el 34,33 y 26,87 % respectivamente. Por el contrario el Uso de los ACO fue de solo el 13,43%. El hábito de realización de la citología anual lo tuvo el 50,6% de las pacientes y solamente el 15,66% refirió haber tenido una ETS, sin esclarecer de que tipo. El 85,54% afirmó haberse realizado tres o más citologías continuas durante toda su vida. Los resultados de citologías fueron:

Normales, cambios celulares reactivos/reparativos e inflamatoria distribuidos así con el 31,3%, 50,6% y 18,07% respectivamente.

Las impresiones diagnosticas realizadas por colposcopia resultaron así: cervicitis (27,71%), NIC I (10,86%), NIC II (1,2%) y HPV (60,24%). Por último el diagnostico histopatológico reportó: cervicitis (33,53%), NIC I (3,66%), y HPV (63,85%) (figura 1)

La gravidez promedio fue de 2,3 embarazos, de partos; 1,8 partos por paciente. La media para la edad de la monarca fue de 13 años y de la sexarca 17 años. El número promedio de compañeros sexuales fue de 1,8 y de 5,9 citologías por paciente.

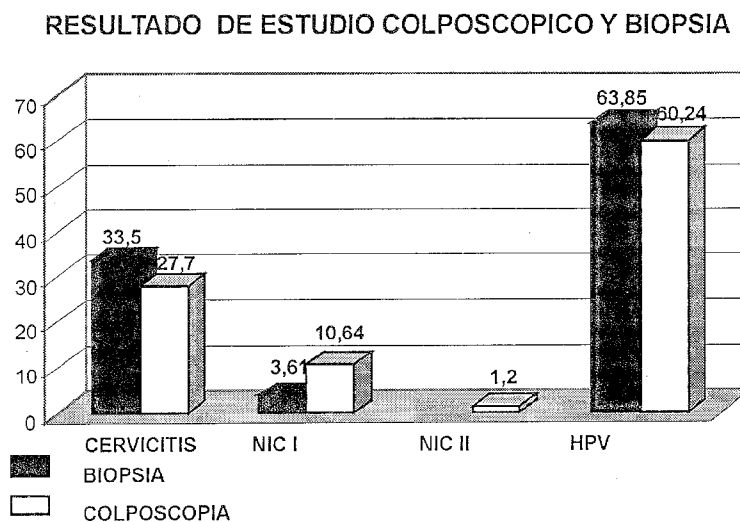
No se encontró significancia estadística en la relación entre las variables asociadas, sin embargo hubo varios datos que vale la pena anotar.

Agrupados por grupos de riesgo según la edad, el 100% de las pacientes con NIC I se encontraban en el grupo de menores de 25 años y mayores de 40 años.

Dado que el 75,9% de las pacientes habitaban en el área urbana, el 88,89% de las cervicitis, 66,67% de las NIC I y 70,89% de los condilomas planos virales sucedieron en esta población.

El 75% de las pacientes con régimen de seguridad social vinculadas tenían diagnostico histopatológico de Condiloma plano viral, al igual que el 71,8% de las subsidiadas,

Figura 1. Resultado del estudio histopatológico y colposcopia



pero solo el 48,9% de las pertenecientes al régimen contributivo.

También llamó la atención que con respecto a la raza, las pacientes indígenas tuvieran una mayor frecuencia de Condiloma plano viral con el 90% del total de esta población.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran unas características que comparado con los factores de riesgo para infección por VPH y/o cáncer cervical descritos en la literatura, se catalogaría como de bajo riesgo. (Tabla 1)

Los estudios analíticos muestran como las pacientes con edades menores de 25 años y mayores de 40 años son de alto riesgo para infección por el VPH (13) y de cáncer cervical (15) respectivamente, pero nuestro estudio encontró un promedio de 32 años con una distribución homogénea entre las diferentes edades y grupos de riesgo según la edad. La paridad después del primer parto también incrementa progresiva y proporcionalmente el riesgo (5), con un riesgo mayor para las pacientes multíparas, nosotros encontramos que el 8% de las pacientes pertenecen a este grupo y el promedio por paciente fue solo de 1,8 partos. De igual manera el promedio de compañeros sexuales por paciente fue de tan solo 1,8, por debajo del número considerado de riesgo que es más de 2 (5) y el número de citologías por

Tabla 1. Comparación resultados de los factores de riesgo descritos en la literatura vs. los resultados de nuestro estudio (*NE: No evaluado. **NS: No significativo)

VARIABLE	FR. LITERATURA	ESTUDIO
EDAD	< 25 años	32 años
GRAVIDEX	> 3	2.26
PARTOS	> 2	1.84
ESCOLARIDAD	BAJO	BAJO
SEXARCA	< 18	17.09
Nº COMPANEROS SEXUALES	> 2	1.84
Nº CITOLOGIAS	< 3	5.97
PROCEDENCIA	Urbano	Urbano
ESTADO SOCIECON	Bajo	*NE
PLANIFICACION	ACO	**NS
HABITO REALIZACION DE CITOLOGIA	< 85 %	50%

paciente tuvo una media de 5,9 comparado con el riesgo que menor de tres.

Coincidió en características como el bajo nivel de escolaridad, la procedencia urbana, la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales como factores de riesgo para infección por VPH y cáncer cervical.

Aún así, la frecuencia encontrada de infección por VPH es muy alta y dado la escasez de los estudios que evalúan la relación entre las dos variables de ectopia y citología negativa para malignidad, solo es comparable con lo hallado por el Dr. Toon y col con una frecuencia del 29% (2).

De acuerdo a nuestros hallazgos, una infección por VPH del 63,85% en pacientes con ectopia cervical y citología negativa para malignidad, da origen a muchos interrogantes que no tendrían una respuesta fundamentada de acuerdo a lo disponible en la literatura actual. Como por ejemplo: ¿Cuál es el porcentaje de regresión, persistencia y progresión de las lesiones premalignas y del condiloma plano viral en esta población? ¿Cuál es la importancia de hacer el diagnóstico de Condiloma plano viral y/o NIC I? ¿Su tratamiento es costo eficiente?

La respuesta probablemente se encuentre tras la realización de estudios analíticos de tipo cohorte o casos y controles, prospectivos, que determinen por VPH-DNA la características de alto o bajo riesgo del virus y su persistencia y progresión en el tiempo hasta las lesiones de alto grado como el NIC III o carcinoma in situ, quienes son los fuertes determinantes de cánceres micro o invasivos.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las características sociodemográficas, los antecedentes gineco-obstétricos y de comportamiento sexual, podemos afirmar que la población objeto del estudio es una población de bajo riesgo para infección por VPH y/o Cáncer de cervix uterino. El porcentaje de lesiones premalignas alcanzó únicamente el 3,61% que correspondieron a tres pacientes con NIC I y no se hallaron lesiones intraepiteliales de alto grado ni cáncer. Lo que llama la atención es la alta frecuencia de Condiloma plano viral (Diagnóstico histopatológico de Infección por VPH) asociado a la condición de ectopia cervical (63,81%), pero falta establecer por medio de estudios analíticos del tipo de casos y controles, si definitivamente esta condición determina un riesgo mayor para la presencia de la infección y/o del cáncer de cervix. Queda planteada la discusión y creemos se ha logrado dimensionar un problema que a título

de los autores, nos parecen dramáticos los resultados de este trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Jordan JA, Singer A.** The cervical epithelium during puberty and adolescence. *The Cervix*. London: WB Saunders Co, 1976:87-97.
2. **Toon P G, Arrand J R, Wilson L P.** Human papillomavirus infection of the uterine cervix of women without cytological signs of neoplasia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293(6557): 1261-1264
3. **Murta Eddie F, Lombardi W.** Frequency of Human Papillomavirus Infection in Women with Cervical Ectopia. *Revista brasileira de ginecología y obstetricia* 1999(8): 447-449.
4. **Moreno V, Bosch X, Muñoz N.** Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control Study. *Lancet* 2002; 359: 1085-192
5. **Muñoz N, Franceschi S, Bosetti, Moreno V.** Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.
6. **Louv WC, Austin H, Perlman J, et al.** Oral contraceptive use and the risk of chlamydial and gonococcal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:396-402
7. **Morrison Charles S, Bright P.** Hormonal Contraceptive Use, Cervical Ectopy, and the Acquisition of Cervical Infections. *Sexually Transmitted Diseases*, 2004; 31(9): 561-567
8. **Critchlow CW, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al.** Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: Age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:534-543.
9. **Collier AC, Handsfield HH, Ashley R, et al.** Cervical but not urinary excretion of cytomegalovirus is related to sexual activity and contraceptive practices in sexually active women. *J Infect Dis* 1995; 171:33-38
10. **Erazo J V.** Prevalencia de lesiones premaligna y malignas del cérvix en pacientes con citología negativa. *Rev. Colombiana de Obst y Ginecol.* 1996; 47(4): 237-40.
11. **Plourde PJ, Pepin J, Agoki E, et al.** Human immunodeficiency virus type 1 seroconversion in women with genital ulcers. *J Infect Dis* 1994; 170:313-317.
Rivera R, Aguilera J. T. Servicio Obstetricia y Ginecología, Hospital Félix Bulnes C. Epidemiología del virus papiloma humano. *Rev chil de Obstet ginecol* 2002; 67(6): 501-506.
13. **Molano M, Posso H, Weiderpass E.** Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *British Journal of Cancer* 2002; 87: 324 - 333
14. **SeGkin N.,Turhana N.**Routine colposcopic evaluation of patients with persistent inflammatory cellular changes on Pap smear. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1997; 59: 25-29.
15. **Hacker N.** Cáncer cervical. Ginecología oncológica práctica Berek-Hacker. Cuarta Edición. Mc Graw-Hill Interamericana. México.2006. 337-396.