



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1997; 43 (2) : 110-115

Papiloma virus humano y su asociación a lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino

GUSTAVO HERRERA

Resumen

Las lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino se asocian en elevado porcentaje a infección por papiloma virus humano (H.P.V.). Para su detección es necesario el uso conjunto de citología, colposcopia y biopsia dirigida. En el período comprendido entre febrero de 1994 a setiembre 1995, se evaluó en el departamento académico de la Universidad de San Agustín y Hospital Honorio Delgado de Arequipa, 438 pacientes, siguiendo la metodología diagnóstica antes mencionada. En 73 pacientes (90,14%) se encontró histológicamente: 20 (30,30%) lesiones intraepiteliales escamosas de grado bajo; 35 (53,03%) de grado alto y en 11 pacientes (16,16%) cáncer invasor. El I.R.S. antes de los 18 años, tener 3 ó más parejas sexuales y antecedente de enfermedades de transmisión sexual, constituyeron factores de riesgo. En cambio la paridad, uso de anticonceptivos, tabaquismo y nivel socioeconómico bajo no lo fueron. En 22 pacientes (33,33%) se encontró signos histomorfológicos de infección por H.P.V. En 12 pacientes (18,18%) la biopsia de vulva reveló lo mismo. 27 pacientes tuvieron una citología negativa. Los falsos negativos de la citología ascienden al 40,90% en este trabajo.

Palabras clave: Citología cervical, colposcopia, papiloma virus humano, cáncer de cuello uterino.

Summary

Intraepithelial lesions and invasive cancer of the uterine cervix are associated with human papilloma virus infection. For its detection, cytology, colposcopy and directed biopsies should be performed. Between february 1994 and september 1995, 438 patients were evaluated in the Teaching Department of San Agustín University and Honorio Delgado Hospital. In 73 patients (16,66%) colposcopy was positive and a directed biopsy was performed. In 66 of these patients (90,41%), the histologically findings were: 20 (30,30%) low grade squamous intraepithelial lesions; 35 (53,03%) high grade lesions and in 11 patients (16,66%) invasive cancer. Sexual relations before 18 years, more than 3 sexual partners and the antecedent of sexual transmitted infections were risk factors; but cigarette smoking, low social status and the use of contraceptive methods, were not. In 22 patients (33,33%) histologically changes produced by H.P.V. infection were found and 12 patients (18,18%) had positive vulvar biopsy for H.P.V. In 27 patients the cytologic smear was negative. False negative cytology in this study was 40,90%.

Key words: Cervical cytology, colposcopy, human papillomavirus, uterine cervical cancer.

Introducción

Tanto el cáncer invasor de cuello uterino como sus precursores (neoplasia intraepitelial: NIC - lesión intraepitelial escamosa: LIE), se vienen presentando en mujeres jóvenes, incluso menores de 30 años. Se habló de la existencia de ciertos factores carcinogénicos que serían los responsables de la evolución más rápida y aparición mas temprana de esta neoplasia. Las infecciones fueron el centro de atracción. Inicialmente el herpes simple generó gran interés; pero en las últimas décadas aparece en escena el papiloma virus humano (H.P.V.) como un factor relacionado al cáncer del tracto genital inferior (T.G.I.). El factor masculino cobra grán interés y surge el concepto de neoplasia transmisible.1,4,6,8,9,19



Pacientes evaluadas	No.	%
Biosias de cérvix*	73	16,66
Pacientes sanas	365	83,33
Total	438	100,00

*De estas pacientes,12 además tuvieron biopsia de vulva.

El papiloma virus humano pertenece a la familia de los papovaviridae, es un virus ADN de doble cadena y de estructura icosaédrica. A la fecha hay identificados alrededor de 70 tipos de virus, considerándose algunos con mayor potencial oncogénico^{16,18} que otros^{6,11}. La infección por H.P.V. es considerada actualmente como la enfermedad de transmisión sexual de mayor prevalencia en la población sexualmente activa, menor de 30 años. Es subclínica y asintomática en su gran mayoría y frecuentemente multicéntrica, afectando distintos niveles del T.G.I. en forma sincrónica y metacrónica. Hay fuertes evidencias que implican al H.P.V. como factor en el desarrollo del cáncer.^{8,9,13}

Hoy en día se dispone de técnicas de altísima sensibilidad y especificidad para la detección del virus en el T.G.I. La hibridización molecular, la reacción en cadena de polimerasa, son técnicas complejas y muy costosas que no están a nuestro alcance. En nuestro medio sólo contamos con el diagnóstico citohistológico. La presencia de coilocitosis fundamentalmente, disqueratosis, anofilia, binucleación, ansocariosis, hiper y paraqueratosis sugieren fuertemente la infección viral.^{14,15,16,18}

Ultimamente se vienen comunicando cifras elevadas de falsos negativos para la citología. Es por esto que toda la patología del T.G.I. debe basarse, como lo hicimos en este estudio, en la trilogía: citología, colposcopia y biopsia dirigida. Se debe tener especial interés en la detección de la infección por H.P.V., ya que esto constituye el primer paso para prevenir el cáncer.^{5,6,10,12}

Material y métodos

El presente trabajo es un estudio prospectivo, analítico, descriptivo y de corte transversal. Se evaluó 438 pacientes en la sección de colposcopia del departamento académico de Gineco-Obstetricia de la Universidad Nacional San Agustín, en coordinación con el departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado; en el período comprendido entre el 1º de febrero de 1994 al 30 de setiembre de 1995.

Las pacientes fueron seleccionadas en base a los siguientes criterios: citología previa anormal (L.I.E., H.P.V.); condilomas macroscópicos en vulva o periné; antecedentes de L.I.E. o cáncer invasor tratado; riesgo epidemiológico alto (I.R.S. precoz, múltiples parejas sexuales, antecedentes de E.T.S.).

A todas las pacientes se les realizó en forma sistemática el siguiente procedimiento: Toma citológica, colposcopia directa, colposcopia ampliada con ácido acético al 3%, vulvosocopia directa y ampliada. En caso de colposcopia sospechosa se realizó la biopsia dirigida bajo guía colposcópica con pinza de Schubert y se envió la muestra fijada en formol al 10% para su lectura.

Se usó estadística descriptiva; frecuencias relativas para la comparación de los grupos de biopsias positivas y pacientes sanas; se aplicó la prueba de chi cuadrado, con la corrección de Mantel Haenzel. Para la determinación de factores de riesgo se empleó Odds-Ratio con intervalos de confianza de Cornfield al 95%. A los factores de riesgos positivo se aplicó riesgo atribuible poblacional (RAP) con intervalo de confianza al 95%. El software estadístico fue EPIDAT 1,0 Sergas-OPS, SYSTAT.

Resultados

De las 438 pacientes evaluadas en 73 (16,66%) se halló una colposcopia positiva, por lo que estas pacientes fueron biopsiadas bajo visión colposcópica. En 365 pacientes (83,33%), la citología y la colposcopia fueron negativas, siendo rotuladas como pacientes sanas (Tabla 1). En 66 (90,41%) de las 73 pacientes biopsiadas, la histología reveló lesiones intraepiteliales escamosas o cáncer invasor. En las 7 pacientes restantes (9,58%) la histología fue benigna (Tabla 2).



	No.	%
Biopsias positivas	66	90,41
L.I.E	55	75,34
Cáncer invasor	11	15,06
Biopsias negativas	7	9,58
Pólipo	1	1,36
Granuloma	1	1,36
Cervicitis crónica	4	5,47
Hiperqueratosis	1	1,36
Total	73	100,00

Rango de edades	Biopsias positivas	
	No.	%
< 20 años	1	1,51
20 - 29	17	25,67
30 - 39	22	33,33
40 - 49	15	22,73
50 - 59	10	15,15
60 a más	1	1,52
Total	66	100,00

Resultados	No.	%
Asintomáticas	28	38,36
Flujo y/o prurito	36	49,32
Sinusorragia	4	5,48
Metrorragia	5	6,85
Total	73	100,0

En la Tabla 3 se puede apreciar que de las pacientes con histología positiva, 18 (27,27%) eran menores de 30 años. El mayor volumen de pacientes (33,33%) tenía entre 30 a 39 años.

En 28 pacientes (38,36%) no hubo sintomatología y 36 (49,32%) presentaron flujo y/o prurito. Sólo en 9 pacientes (12,53%) se encontró sintomatología atribuible a las patologías estudiadas (Tabla 4).

	Biopsias positivas		Pacientes sanas		OR	p
	No.	%	No.	%		
Tabaco	3	4,55	20	5,38	0.833	0,7805
Inicio RS < 18 años	47	71,21	202	54,30	2.081	0,0106
Más de 3 parejas	21	38,82	67	18,01	2.124	0,0099
E.T.S.	8	12,12	16	4,30	3.068	0,0101
Bajo nivel soc. eco.	22	33,33	96	25,81	1.437	0,2045
Paridad > de 3	42	63,64	230	61,83	1.080	0,7804
Método anticoncep.*	16	24,24	134	36,02	< 1	NS

*Incluimos a todos los métodos anticonceptivos, ya que en el análisis individual no se demostraron como factores de riesgo.



Resultados	No.	%
A. L.I.E.	55	83,33
Grado bajo	20	30,30
CIN I	7	9,59
CIN I + coilocitosis	4	5,48
Condiloma plano	9	12,33
Grado alto	35	53,03
CIN II	13	17,81
CIN III	3	4,11
Can in situ	11	15,07
CIN II + coilocitosis	5	6,85
CIN III + coilocitosis	3	4,11
B. Cáncer invasor	11	16,66
Ca. micro invasor	2	3,03
Ca micro invasor + coilocitosis	1	1,51
Cáncer invasor franco	8	12,12
C. Patología benigna	7	9,58
Pólipo	1	1,51
Granuloma	1	1,51
Cervicitis crónica	4	6,06
Hiperqueratosis	1	1,51
Total biopsias positivas	66	90,14
Negativas	7	9,58

En cuanto a los principales factores epidemiológicos tenemos que, el iniciar las relaciones sexuales antes de los 18 años, el haber tenido 3 ó más parejas sexuales y el antecedente de enfermedades de transmisión sexual, constituyen factores de riesgo, por tener un Odds Ratio (OR) y un Riesgo Atribuible Poblacional (RAP) significativos. En cambio, la paridad, el tabaquismo, el nivel socioeconómico bajo y el uso de métodos anticonceptivos, no se constituyeron como factores de riesgo (Tabla 5).

De las 66 pacientes con histología positiva, 55 (83,33%) tuvieron lesiones intraepiteliales escamosas y de éstas 20 (30,30%) fueron L.I.E. de grado bajo y 35 (53,03%) L.I. E. de grado alto. En 11 pacientes (16,66%) se encontró cáncer invasor, siendo 3 de ellos microinvasores y 8 francamente invasores (Tabla 6).

	Coilocitos					
	Positivo		Negativo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
LIE de grado bajo	13	59,10	7	15,91	20	30,30
LIE de grado alto	8	36,36	27	61,36	35	53,03
Cáncer invasor	1	4,54	10	22,73	11	16,67
Total	22	100,00	44	100,00	66	100,00

En la Tabla 7 se puede apreciar que en 22 de estas pacientes (33,33%) había evidencia citohistológica de infección por papiloma virus humano.

En 12 pacientes (18,18%) con algún grado de L.I.E. en cuello, se encontró una vulvoscoopia positiva, por lo que fueron biopsiadas. En 8 casos, el diagnóstico histológico reveló condilomas papilomatosos; 3 condilomas planos y un caso de cáncer in situ más coilocitosis (Tabla 8).



De todas las pacientes con histología positiva, 27 (40,90%) tuvieron una citología negativa. En 39 casos (59,09%) la citología fue concordantemente positiva. Los falsos negativos de la citología ascienden al 40,90% en el presente trabajo (Tabla 9).

Tabla 8. Relación entre coilocitosis y lesiones premalignas y malignas (biopsia de vulva y cuello)

Vulva	No.	%
Condiloma plano	3	25,00
Condiloma culminado	8	66,67
Cáncer in situ +coilocitosis	1	8,33
LIE de grado bajo	11	91,67
LIE de grado alto	1	8,33
Cuello		
Condiloma	6	50,00
CIN I	1	8,33
CIN I + coilocitosis	2	16,67
CIN II + coilocitosis	2	16,67
CIN III + coilocitosis	1	8,33
LIE de grado bajo	7	58,33
LIE de grado alto	5	41,66

Discusión

A pesar de la posibilidad del rastreo citológico, el cáncer de cuello uterino sigue siendo una de las cinco principales causas de muerte en la mujer, sobre todo en países subdesarrollados, como el nuestro. El rol del papiloma virus como factor predisponente es bien conocido. Sin embargo, su detección y diagnóstico son subvaloradas en nuestro medio.^{1,4,9,19}

De todas las pacientes evaluadas en este estudio, en 73 (16,66%), se encontró una colposcopia positiva. Carrera y col. comunican un 3,2% de colposcopias positivas. La mayoría de autores se sitúan entre el 2 al 6%. Este elevado porcentaje de colposcopias positivas probablemente se deba a que las pacientes que entraron al estudio fueron seleccionadas con ciertos criterios que las convierten en una población de riesgo.^{11,21}

Los factores epidemiológicos, en general, concuerdan con lo encontrado en la literatura. La elevada paridad y el nivel socioeconómico bajo no constituyeron factores de riesgo. Esto podría deberse a que la mayoría de las pacientes hospitalarias proceden de estratos económicos deprimidos y son multiparas. En cuanto al tabaquismo, que es considerado un factor de riesgo en toda la literatura, en nuestro medio no lo es, debido a que este hábito está arraigado en mujeres de clases sociales medias y altas.^{11,19, 24}

De las pacientes biopsiadas, 28 (38,36%) eran asintomáticas y 36 (49,32%) presentaron flujo y/o prurito. Esta sintomatología no es atribuible a la patología encontrada, sino más bien se debe a la coexistencia de un proceso infeccioso vulvovaginal. Sólo en el 12,33% la sintomatología se puede atribuir a las entidades halladas. Esto concuerda con la literatura donde se señala que las lesiones pre cancerosas y cáncer invasor temprano no producen ninguna sintomatología.

Tabla 9. Comparación de la positividad de la citología versus anatomía patológica

	Anatomía patológica			
	Positiva		Negativa	
Citología	No.	%	No.	%
Positiva	39	59,09	-	-
Negativa	27	40,90	7	100,0
Total	66	100,00	7	100,0



18 pacientes (27,27%) eran menores de 30 años. Esto nos demuestra la mayor frecuencia con la que se vienen presentando estas patologías en mujeres jóvenes, cosa que coincide con los últimos informes encontrados en la literatura .1,18,25

En 66 pacientes (90,14%), la histología reveló algún grado de L.I.E. o cáncer invasor. En 7 pacientes (9,58%), la histología fue negativa. Sin embargo, este aparente porcentaje de falsos positivos de la colposcopia es menor. En 2 casos se biopsiaron granulomas y pólipos, a pesar de la evidente benignidad de las formaciones, debido a que los protocolos de la sección así lo indicaban. 55 pacientes (83,83%), tuvieron lesiones intraepiteliales escamosas, de las cuales 20(30,30%) fueron de grado bajo y 35 (53,03%) de grado alto. En 11 pacientes (16,66%) se encontró cáncer invasor. La prevalencia del L.I.E. sobre el total de pacientes evaluadas fue del 12,55% y 2,51% para el cáncer invasor. Carrera y Stolz, publican una prevalencia que oscila entre el 0,49 al 3,30% de todas las colposcopias, y del 0,7 al 1 % para el cáncer invasor. Esta elevada prevalencia, tanto de lesiones precancerosas y cancer invasor, se debe a que las pacientes que entraron al estudio fueron seleccionadas en base a ciertos criterios de riesgo. En muchos países europeos e incluso en algunos latinoamericanos, como Argentina, la colposcopia se realiza a manera de "screening" sobre poblaciones asintomáticas. En nuestro medio, al no haber los suficientes recursos (colposcopios, colposcopistas), sólo se puede realizar a un limitado número de pacientes que presenten factor de riesgo.1,5,17,21

En 22 pacientes (33,33%) se evidenciaba la presencia de infección por H.P.V., ya sea pura (9 pacientes), o asociada a L.I.E. (12 pacientes) y en un caso asociado a cáncer microinvasor. Sprovieri y col. comunican una asociación del 40,5%. Santos y Delgado en nuestro país indican una incidencia de 42 a 96% de presencia del virus en cáncer cervical. Berek, dice que en el 90% de todas las L.I.E. y cánceres invasores, se detecta la presencia de ADN viral. Estos autores utilizaron técnicas de hibridación molecular y reacción en cadena de polimerasa para la detección viral. Tal vez por este motivo la asociación en este trabajo sea menor, ya que como dijimos, la detección viral se hizo en base a criterios citohistológicos, que tienen menor sensibilidad que las técnicas antes mencionadas. Por otra parte, la coilocitosis es subvalorada o no informada cuando hay evidencia de lesiones graves, cáncer in situ o invasor.1-3,7,8,18,19

En 12 pacientes (18,18%) con algún grado de L.I.E. en cuello tuvieron vulvoscopia positiva, por lo que fueron biopsiadas. Los resultados histológicos fueron: 8 condilomas papilomatosos, 3 condilomas planos y un cáncer in situ más coilocitosis. En los 12 casos había L.I.E. en cuello e infección vulvar por H.P.V. Esto muestra que la infección del T.G.I. es multicéntrica y puede afectar distintos niveles en forma sincrónica y metacrónica, cosa que coinciden con los reportes de la literatura.13,19

En 27 pacientes con algún grado de L.I.E. (40,90%), la citología fue negativa. Por lo general la mayoría de autores aceptan porcentajes entre el 9 al 12% de falsos negativos. No obstante Creasman, comunicó un 27% de mujeres con cáncer invasor I.B, que tenían una citología negativa dentro del año del diagnóstico. Hay autores que afirman que los falsos negativos de la citología en Norte América serían aún mayores. El elevado porcentaje de falsos negativos, 40,90%, de la citología debe hacernos reflexionar. No debemos olvidar que la citología es un mecanismo de detección y no un recurso diagnóstico. Finalmente la histología es siempre definitiva, a ella se llega con un cuidadoso examen colposcópico y biopsia dirigida. Sólo con el uso conjunto de la citología, colposcopia y biopsia dirigida se reducirán al mínimo los falsos negativos.6,10,19,23

Referencias bibliográficas

1. Barraso R. High prevalence of papilloma virus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with CIN. *New Engl J Med* 317:916, 1987.
2. Berek JS, Halker NF. *Practical Gynecologic Oncology*. Second Edition, 1994.
3. Boon M, Fox C. Simultaneous condyloma Acuminatum and dysplasia of the uterine cervix. *Acta Citológica*. 4(25): 393-399, 1981.
4. Campion M, Singer A. Increased risk of cervical neoplasia, in consorts of men with penile condyloma acuminata. *Lancet* 943: 46, 1985.
5. Cartier R. *Practical Colposcopy*. 2da De Laboratoire Cartier. París, 1994.
6. De Palo. *Colposcopia y patología del tracto genital inferior*. Editorial Médica Panamericana. Madrid, 1993.
7. De Palo G, Rilke F Editors. *Herpes and Papilloma viruses*. Sero Symporia publications from rave press. New York vol. 46, 1988.
8. De Villiers EM. *Human Papilloma viruses*. Roche Biomedical laboratories Burlington, 1988.
9. Di Paola G. *HPV y neoplasia intraepitelial genital*. Editorial Universitaria de Buenos Aires.



10. Di Saia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*, 3ra Edición St. Louis-Missouri, 1992.
11. Editorial. Sexually transmitted disease, surveillance, 1978. *Br Med J* 2: 1375, 1979.
12. Galdos R. Aspectos colposcópicos de la infección por HPV en el tracto genital femenino. *Acta cancerológica* 3, 1993.
13. Hermansson C. Infección por papiloma virus humano. *Boletín médico Roche*. Buenos Aires.
14. Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genitals warts. *Br J Vener Dis* 46: 37, 1970.
15. Pilotti S, Gupta J, De Palo G. Histologic evidence for association of cervical intraepithelial neoplasia with papilloma virus infection. *Diagn Gynecol Obstet*. 4: 357, 1982.
16. Purola E, Savia E. Cytology of gynecologic condiloma acuminatum. *Acta Cytol* 21:26, 1977.
17. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 10: 748, 1967.
18. Santos C. Infección por HPV y cáncer de cervix, estado actual de la investigación. *Acta Cancerológica* 3, 1993.
19. Sprovieri O. Infección del tracto genital inferior por papiloma virus humano y su asociación con lesiones premalignas. Sección de patología cervical, Hospital Rivadavia, Buenos Aires.
20. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal. Cytologic diagnosis-National Cancer Institute. *Human Pathology* 7(21), 1990.
21. Carrera JM, Dexeus S, Coripez F. *Tratado y atlas de colposcopia*. 3ra Edición Editorial Salvat, 1984.
22. Reid R y col. *Human Papillomavirus*. *Clin Obs and Gyn* 71 N° 2, WS Saunders Co 1987.
23. Mitchell H, Higgins V. Recent negative cytology prior histologically confirmed carcinoma in situ of the cervix. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 34(2): 178-87, 1994.
24. Brisson J, Gumont C. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low and high grade lesions. *Am J epidemiol*, 140(8): 700-10, 1994.
25. Brotzman GL, Apgar BS. Cervical intraepithelial neoplasia: current management options, *J Fam Pract* Se 39(3): 271-8, 1994.