
Papiloma virus humano y neoplasia cervical: relación histopatológica. Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo, 1999-2000

Human Papillomavirus and cervical neoplasia: Histopathologic Relationship. Teodoro Maldonado Carbo Regional Hospital 1999-2000

Ana Maria Heinert M. *
Genaro Ramírez O. **
Jorge Villacreses G. ***

Resumen

Se realizó un estudio de tipo analítico, transversal de carácter retrospectivo, no aleatorio, monocéntrico, en el hospital Teodoro Maldonado Carbo; cuyo **objetivo** principal fue demostrar el grado de asociación de la infección por Papiloma virus humano y neoplasia cervical en pacientes que acudieron al hospital durante los años 1999 y 2000.

El **resultado** principal fue la demostración de la relación entre la infección por Papiloma virus humano y la neoplasia cervical, siendo la población urbana más afectada y su mayor incidencia en la cuarta década de la vida.

Conclusiones: se demostró por medio del trabajo la alta asociación de la enfermedad en relación a la infección, siendo el riesgo relativo de 3.9, y la ocurrencia relativa de 5.8.

Palabras claves: Papiloma virus humano, Neoplasia cervical, Enfermedad de Transmisión Sexual, Cervix

Summary

We realized an analytic, transversal, retrospective study character in the Teodoro Maldonado Carbo Hospital whose primary target was to demonstrate the degree of association of the infection by human papillomavirus and cervical neoplasia in patients who went to the hospital during years 1999 and 2000.

The main **result** was demonstration of the relation between the infection by human papillomavirus and cervical neoplasia, being the urban population affected and its greater incidence in fourth decade of life.

Conclusions: We show that there exists a high association of the infection with relation to the disease, being 3.9 the relative risk of the relative occurrence of 5.8.

Key words: Human papillomavirus, Cervical Neoplasia, Sexually Transmitted, Cervix

Introducción

Desde mediados de la década de 1970 el papiloma virus humano (HPV) suscitó una gran conmoción en el área de ginecología oncológica y de enfermedades de transmisión sexual. Fue a mediados de esta década que Zur Hausen sugirió que HPV era, dada su condición de agente de transmisión sexual, candidato probable en la génesis de neoplasias del sistema genital (1). Aunque la coilocitosis había sido descrita previamente, estos investigadores subrayaron la presencia de HPV intranuclear en células coilocitóticas asociadas con neoplasia cervical (NIC) producía también una lesión identificada mejor por colposcopia (sistema de lentes de aumento), que se la consideró precursora de la neoplasia cervical (2, 3).

El virus de papiloma de Shope o papilomavirus fue el primer virus DNA introducido en la oncogénesis viral en el año 1933; pertenece a la familia

papovaviridae la cual está constituida por dos géneros: el A, al que pertenece el virus del papiloma y el B, constituido por el virus del polioma y SV-40, siendo la diferencia entre ellos, aparte de su biología molecular, que el virus del papiloma no puede cultivarse y no induce infección en otras especies, ya que son específicos de huésped y tejido (7, 11).

El HPV tiene un diámetro de 50 a 55 micras, su peso molecular es de $5,2 \times 10^6$ a la 6 dalton, la cápside viral está compuesta por 72 subunidades (capsómeras), las cuales están localizadas en cada uno de los doce vértices, son pentavalentes y otras 60 capsómeras son hexavalentes (14).

El HPV es transmitido por vía sexual, pero en el proceso de oncogénesis se involucran otros factores como: inicio a edad temprana de relaciones sexuales, múltiples compañeros sexuales (19), o factores que determinan el curso normal de la infección como tabaco (6),

140 * Doctora en Medicina y Cirugía, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador
** Director académico. Profesor Facultad Ciencias Médicas Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
*** Director hospitalario. Médico Gineco Obstetra. Guayaquil - Ecuador

anticonceptivos orales, glucocorticoides, deficiencias alimenticias, estrés (12), déficit inmunológico, VIH (17), etc.

De acuerdo con la asociación de cáncer de cervix, diferentes serotipos de HPV se han clasificado de la siguiente manera: de riesgo bajo: 6, 11, 42, 43, 44; riesgo medio: 33, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 56, 58; riesgo alto 16, 18, 31 (5, 10).

El HPV es importante por encontrarse presente en el 80% de tumores genitales malignos de mujeres; en términos generales del 5 al 10% de mujeres de 35 años de edad son portadoras, lo que constituye un riesgo verdadero (4). La mayor prevalencia se presenta en edades que oscilan entre 17 y 33 años con un pico entre 20 y 24 años. La infección por HPV es elevada en mujeres jóvenes (segunda y cuarta década de la vida), sexualmente activa, disminuye con la edad. La modalidad de contagio más común es la sexual y la infección clínica (condiloma acuminado) es más contagiosa que la subclínica (evidenciada por colposcopio) debido a la carga viral (3), la otra presentación de la infección es la latente (17), que se evidencia mediante técnicas de hibridación del DNA (16).

Las otras vías de contagio son: la familiar mediada por fomites al igual que la hospitalaria, la materno-neonatal ya sea intraparto o periparto. El contagio se produce por medio de pequeños fragmentos de tejido infectado que penetra a través de microabrasiones producidas como consecuencia del traumatismo durante la relación sexual; el HPV penetra en la célula del estrato basal, pierde su involucro proteico y el genoma viral llega al núcleo de la célula donde se establece (8).

El período de incubación clínica, es decir el intervalo entre la exposición al agente infeccioso y la manifestación clínica de la infección, varía entre 4 a 6 semanas y 8 meses; con una media de 3 meses (17).

Los métodos para la identificación de la infección por HPV más usados son:

Citología: los coilocitos son células profundamente dañadas por el virus pero permanecen vivas e infecciosas (18);

Microscopía electrónica: partículas virales intranucleares;

Inmunohistoquímica evidencia antígeno de HPV;

Tipificación del DNA mediante hibridación por inmunotransferencia (Blot) (Southern Blot, Dot Blot, FISH) y/o la hibridación in situ (15);

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aumenta la sensibilidad de las técnicas anteriores por la amplificación enzimática selectiva del DNA viral (13, 16).

El tratamiento conservador con 5 - Fluoracilo (5FU) está en desuso; con ácido tricloroacético, Interferón alfa o leucocítico, beta o fibroblástico, gamma o producto inmune de los linfocitos T (9); Imiquimod (aldara), son alternativas vigentes. Otro mecanismo es el destructivo local: cauterización, criocirugía, láser vaporización. El tratamiento quirúrgico: excisional: conización quirúrgica o en frío, conización con asa de LEEP, conización láser. El tratamiento definitivo es la histerectomía simple.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico, transversal, retrospectivo, no aleatorio, monocéntrico. El universo lo constituyeron todas las mujeres que acudieron a la consulta de Ginecología del hospital Teodoro Maldonado Carbo, de la ciudad de Guayaquil. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de todas las pacientes que se realizaron biopsias de cervix (población), en el período comprendido entre enero de 1999 y diciembre del 2000. De este grupo se escogió de manera aleatoria a todas aquellas mujeres cuya biopsia reportó neoplasia cervical, según estadiaje (muestra).

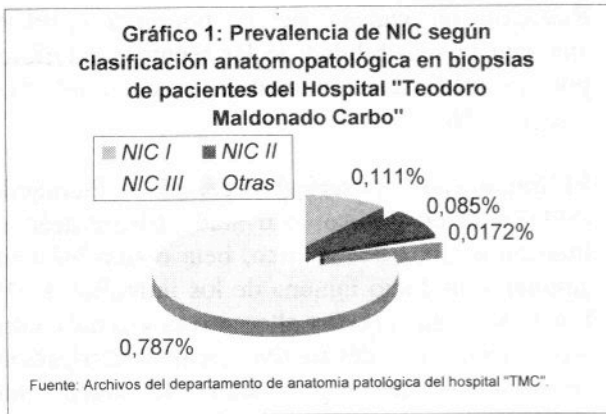
Criterios de inclusión: se incluyeron a todas las mujeres cuyas biopsias reportaron neoplasia cervical según estadiaje, que presentaron condilomatosis.

Criterios de exclusión: se excluyeron a todas las mujeres que no presentaron la edad en el reporte de la biopsia, o no se encontraba la misma en la historia clínica; o no tenían datos por ser provenientes de dispensario médico o porque sus datos se habían extraviado.

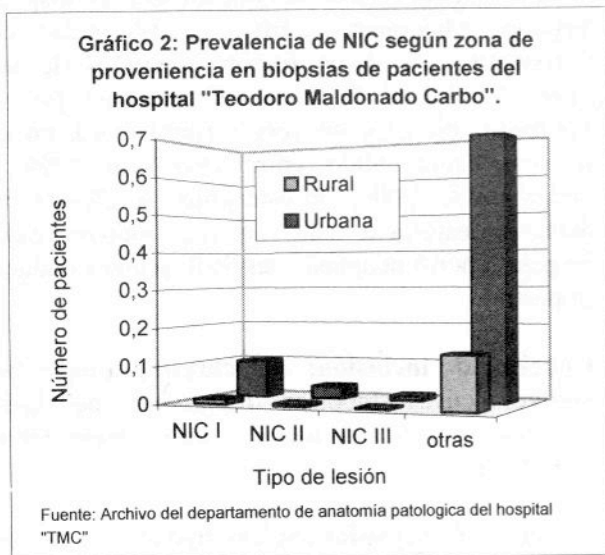
Resultados

La prevalencia de NIC según clasificación anatomopatológica en 745 biopsias fue: para NIC I, del 0,111%; NIC II 0,085%; NIC III 0,0172%;

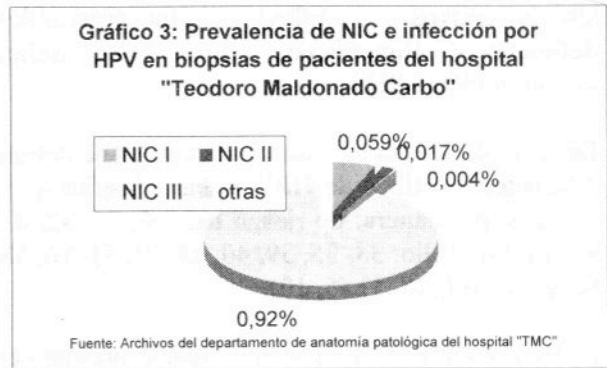
para el resto de patologías halladas en biopsias constituyeron 0,787% (gráfico 1).



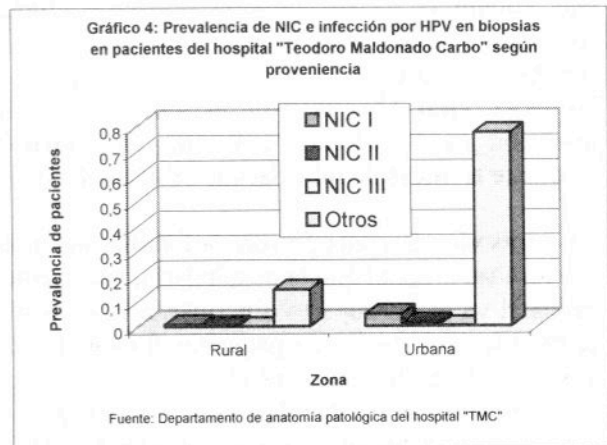
La prevalencia de NIC según la procedencia en biopsias del hospital Teodoro Maldonado Carbo fue para la zona rural de 0,158%, siendo para NIC I 0,012%, NIC II 0,005%, NIC III 0,002% y para las otras patologías fue 0,159% y en la zona urbana fue de 0,842%, siendo para NIC I 0,098%, NIC II 0,032%, NIC III 0,012% y para las otras patologías fue del 0,7% (gráfico 2).



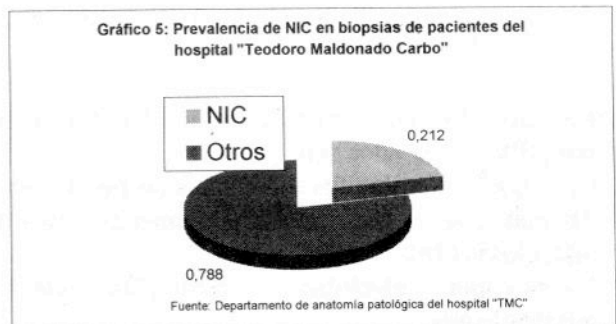
La prevalencia de NIC e infección por HPV en biopsias de pacientes del hospital Teodoro Maldonado Carbo fue para NIC I del 0,059%, NIC II 0,017%, NIC III 0,004%, otras patologías 0,92% (gráfico 3).



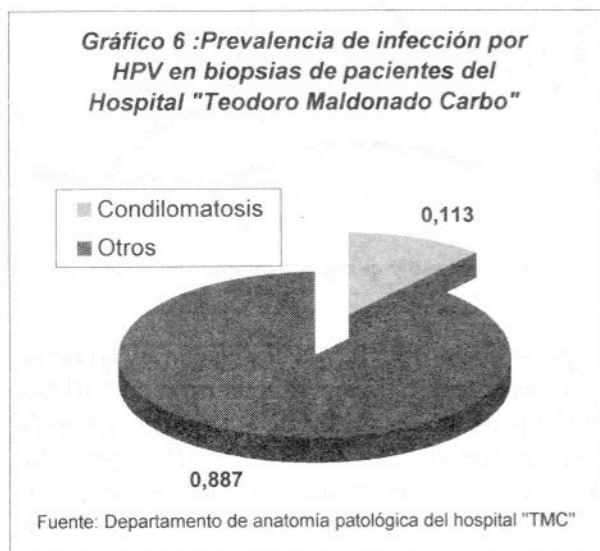
La prevalencia de NIC e infección por HPV en biopsias de pacientes del hospital Teodoro Maldonado Carbo según procedencia fue en la zona rural para NIC I 0,009%; NIC II 0,005%; NIC III 0%, otras 0,147%, y para la zona urbana fue para NIC I 0,049%; NIC II 0,013%; NIC III 0,002%; otras 0,775% (gráfico 4).



La prevalencia de Nic en 745 biopsias de pacientes del hospital Teodoro Maldonado Carbo durante los años 1999 y 2000 fue para NIC del 0,212% equivalente a 158 biopsias y de otras patologías de 0,788% equivalente a 587 biopsias (gráfico 5).



La prevalencia de infección por HPV en 745 biopsias de pacientes del hospital Teodoro Maldonado Carbo durante los años 1999 y 2000 fueron: condilomatosis 0,113% correspondiente a 84 biopsias, y otras constituyeron el 0,887% correspondiente a 661 biopsias (gráfico 6).



La edad más frecuente de aparición de NIC en pacientes de la zona rural en biopsias del hospital Teodoro Maldonado Carbo durante los años 1999 y 2000 fue: NIC I 42,09 años (C.I 95% = 29,12-55,06), NIC II 45,2 años (C.I 95% = 31,75-55,64), NIC III 43,33 años (C.I 95% = 30,16-56,49) (cuadro 1).

Cuadro 1: Edad más frecuente de aparición de NIC en pacientes de zona rural del hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

	Edad
NIC I	42,09 CI 95%= 29,12 - 55,06
NIC II	45,2 CI 95%= 31,75 - 58,64
NIC III	43,33 CI 95%= 30,16 - 56,49

Fuente: Departamento de anatomía patológica del hospital "TMC"

La edad más frecuente de aparición de NIC en pacientes de la zona urbana en biopsias del hospital Teodoro Maldonado Carbo durante los años 1999 y 2000 fue: NIC I 43,17 años (C.I 95% = 30, 03-56,31), NIC II 46,41 años (C.I 95% = 32,79-60,30), NIC III 42 años (C.I 95% = 29,04-54,96) (cuadro 2).

Cuadro 2: Edad más frecuente de aparición de NIC en p acientes de zona Urbana del hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

	Edad
NIC I	43,17 CI 95%= 30,03 - 56,31
NIC II	46,41 CI 95%= 32,79 - 60,30
NIC III	42 CI 95%= 29,04 - 54,96

Fuente: Departamento de anatomía patológica del hospital "TMC"

La edad más frecuente de aparición de NIC en pacientes del hospital Teodoro Maldonado Carbo fue para NIC I 42,63 años (C.I 95% = 29,58-55,68), NIC II 45,80 años (C.I 95% = 32,27-59,33), NIC III 42,66 años (C.I 95% = 29,6-55,72) (cuadro 3).

Cuadro 3: Edad más frecuente de aparición de NIC en p acientes del hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

	Edad
NIC I	42,63 CI 95%= 29,58 - 55,68
NIC II	45,80 CI 95%= 32,27 - 59,33
NIC III	42,66 CI 95%= 29,6 - 55,72

Fuente: Departamento de anatomía patológica del hospital "TMC"

La edad más frecuente de hallazgo de NIC más infección HPV en pacientes de la zona rural fue para NIC I 37,33 años (C.I 95% = 25,11-49,55), NIC II 33 años (C.I 95% = 21,51-44,48), NIC III no hay datos (cuadro 4).

Cuadro 4: Edad más frecuente de hallazgo de NIC + HPV en pacientes de zona rural del hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

	Edad
NIC I	37,33 CI 95%= 25,11 - 49,55
NIC II	33 CI 95%= 21,51 - 44,48
NIC III	no hay datos

Fuente: Departamento de anatomía patológica del hospital "TMC"

La edad más frecuente de hallazgo de NIC más infección por HPV en pacientes de la zona urbana del hospital Teodoro Maldonado Carbo fue para NIC I 42,8 años (C.I 95% = 29,73-55,88), NIC II

40 años (C.I 95% = 27,35-52,64), NIC III 42,5 años (cuadro 5).

Cuadro 5: Edad más frecuente de hallazgo de NIC + HPV en pacientes de zona Urbana del hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

	Edad
NIC I	42,8 CI 95%= 29,73 - 55,88
NIC II	40 CI 95%= 27,35 - 52,64
NIC III	42,5

Fuente: Departamento de anatomía patológica del hospital "TMC"

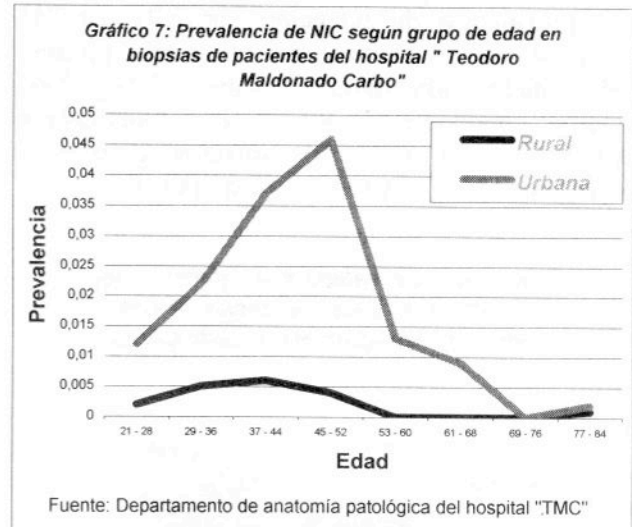
La edad más frecuente de hallazgo de NIC más infección por HPV fue para NIC I 40,06 años (C.I 95% = 27,40-52,71), NIC II 36,5 años (C.I 95% = 24,41-48,58), NIC III no fue valorable (cuadro 6).

Cuadro 6: Edad más frecuente de Hallazgo de NIC + HPV en pacientes del hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

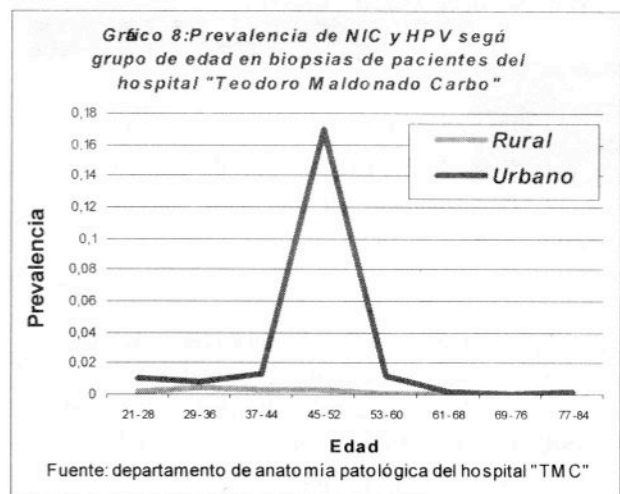
	Edad
NIC I	40,06 CI 95%= 27,40 - 52,71
NIC II	36,5 CI 95%= 24,41 - 48,58
NIC III	no valorable

Fuente: Departamento de anatomía patológica del hospital "TMC"

La prevalencia de NIC según grupos de edad fueron en total para la zona rural de 0,018% y para la zona urbana de 0,141%. Según el grupo de edad la prevalencia para los pacientes en la zona rural comprendidos entre 21-28 años fue de 0,002%; entre 29-36 años fue de 0,005%; entre 37-44 años fue de 0,006%; entre 45-52 años fue de 0,004% entre 53-60 años fue de 0%; entre 61-68 años fue de 0%, entre 69 y 76 años fue de 0%; entre 77-84 años fue de 0,001%. Según la edad de prevalencia para los pacientes de la zona urbana comprendidos entre 21-28 años fue de 0,012%; entre 29-36 años fue de 0,022%; entre 37-44 años fue de 0,037%, entre 45-52 años fue de 0,046%; entre 53-60 años fue de 0,013%, entre 61-68 años fue de 0,009%; entre 69-76 años fue de 0%; entre 77-84 años fue de 0,002% (gráfico 7).



La prevalencia de NIC y HPV según el grupo de edad fueron en total para la zona rural de 0,01% y para la zona urbana de 0,215%. Según el grupo de edad la prevalencia de NIC y HPV para los pacientes de la zona rural comprendidos entre 21-28 años fue de 0,001%; entre 29 y 36 años fue de 0,004%; entre 37-44 años fue de 0,002%; entre 45 y 52 años fue de 0,002%; entre 53 y 60 años fue de 0%; entre 61 y 68 años fue de 0%; entre 69 y 76 años fue de 0%, entre 77-84 años fue de 0,001%. Según el grupo de edad la prevalencia de NIC y HPV para los pacientes de la zona urbana comprendidos entre 21-28 años fue de 0,01%; entre 29-36 años fue de 0,008%; entre 37-44 años fue de 0,013%; entre 45-52 años fue de 0,17%; entre 53-60 años fue de 0,012%, entre 61-68 años fue de 0,001%; entre 69 y 76 años fue de 0% entre 77-84 años fue de 0,001% (gráfico 8).



El grado de asociación entre infección por HPV y NIC en pacientes del hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el año 1999 y 2000 fue del 80%.

La evaluación del efecto según ocurrencia relativa (O.R): 8.5 y el riesgo relativo (R.R): 3.9 en la relación NIC para el factor infección por HPV en la tabla cuadrangular (tabla I).

Tabla I: Grado de asociación y evaluación del efecto entre infección por HPV y NIC en pacientes del hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

		NIC		Total
		Presente	Ausente	
HPV	Presente	57	27	84
	Ausente	101	560	661
Total		158	587	745

Grado de asociación (AG)= 80%

Ocurrencia relativa (OR)= 5.8

Riesgo relativo (RR)= 3.9

Responsable: ANA MARIA HEINERT

Fuente: Hojas de recolección con información tomada del departamento de anatomía patológica del hospital "TMC"

Discusión

Como queda demostrado en el trabajo presente, las pacientes que acuden a la consulta ginecológica del hospital Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil tienen un alto riesgo de neoplasia cervical por presentar infección por Papiloma virus humano y esto es debido a la promiscuidad sexual, edad temprana de inicio de relaciones sexuales y los múltiples compañeros sexuales, lo cual es común en nuestro medio.

La citología es fundamental en el estudio de la patología cervical, los cambios provocados por el HPV son considerados significativos, y en este marco la alteración histopatológica causada por la infección ha sido vinculada de manera interesante e importante a la neoplasia cervical.

Como podemos ver en los resultados, la prevalencia de NIC es elevada, constituyéndose en casi un cuarto de la población con una importante prevalencia de la zona urbana. Sin embargo estas cifras se ven influenciadas por el menor número de

pacientes que acudieron provenientes de la zona rural.

Se ha propuesto que básicamente la infección por HPV podría estar en relación al bajo nivel sociocultural, curiosamente o contradictoriamente los datos de prevalencia son mayores en el área urbana. Podría influir la promiscuidad y que el habitante de la ciudad cuente con mayor número de compañeros sexuales.

Conclusiones

Se demostró por medio del trabajo, que existe una relación entre la infección por Papiloma virus humano y la neoplasia cervical en pacientes que acuden a la consulta de ginecología del hospital Teodoro Maldonado de la ciudad de Guayaquil.

La población más afectada fue la urbana para la infección por Papiloma virus y neoplasia cervical, así como para la neoplasia cervical sola.

Las edades básicamente son las mismas, ya sea para la neoplasia cervical más infección por Papiloma virus en cualquiera de sus estadios y según su procedencia; sin embargo los diagramas de tendencia nos revelan en ambos casos un pico de 45 años para NIC más infección por Papiloma virus humano, como para NIC solo.

En la tabla cuadrangular podemos observar una alta asociación de la enfermedad en relación a la infección, siendo elevado el riesgo relativo 3.9 es decir que por el riesgo de una persona infectada con HPV de otro que no tiene riesgo de aproximadamente 4 veces más de tener NIC.

La ocurrencia relativa es de 5.8 es decir que el grupo de personas con HPV ocurre 5.8 veces más que aquellos que no lo tienen.

Recomendaciones

- Realizar programas de atención primaria de enfermedades de transmisión sexual por medio de citología a toda la población sexualmente activa de las zonas urbana y rural.
- Mejorar los métodos de diagnóstico existentes.
- Tipificación del tipo de HPV en pacientes con riesgo elevado de NIC.

- Compra de equipos láser para tratamiento definitivo de formas clínicas y subclínicas.
- Tratamiento en pareja.
- Implementar programas de educación sexual desde colegios u hospitales.

Referencias bibliográficas

1. Alasio L, Pilotti S, Rilke F: *The frequency of human papillomavirus infections with or without associated cervical intraepithelial neoplasia, in cervico-vaginal smears. Letter to the Editor.* Acta Cytol. 33: 413, 1989
2. Barrasso R, Coupes F, Ionesco M, De Brux J: *Human papillomaviruses and cervical intraepithelial neoplasia: the role of colposcopy.* Gynecol Oncol 2: 197, 1987
3. Champion MJ: *Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection.* Obstet Gynecol Clin N Am 14: 363, 1987
4. CDC: *Sexually transmitted disease guidelines.* MMWR 42:90, 1993
5. Chang F: *Role of papillomaviruses.* J Clin Pathol 43: 269, 1990
6. Cohen A, Rosenberg A, McCann M: Active and passive cigarette smoke exposure and cervical neoplasia, *Ca Epid Biomark and Prev* 1:349,1992
7. Copeland L: *Textbook of Gynecology.* WB Saunders Company 52:959-985, 1993
8. De Palo G: *Colposcopia y patología del tracto genital inferior.* 2ª ed, Ed Médica Panamericana, Buenos Aires – Argentina 9, 1996
9. Dianzani F: *Interferon treatments: how to use an endogenous system as a therapeutic agent.* J Interferon Res. 12 (Suppl.): 109, 1992
10. DiSaia P, Creasman W: *Oncología Ginecológica Clínica.* ed. 5ta. Harcourt Brace de España S.A. 1: 5-29, 1999
11. Fenner F, White D: *Medical Virology.* 4th ed, Academic Press 18:294-302,1994
12. Koutsky LA, Galloway DA, and Holmes KK: *Epidemiology of genital human papillomavirus infection.* *Epidemiol Rev* 10, 122, 1988
13. Muñoz N, Bosch FX: *Current views on the epidemiology of HPV and cervical cancer.* In: Lacey C, ed. *Papillomavirus reviews: current research on papillomaviruses.* Leeds: Leeds University Press, 227-37, 1996
14. Pfister W: *Papillomaviruses: general description, taxonomy and classification.* In: The Papovaridae. Salzman NP, Howley PM (Eds.). Plenum Press, New York, 2: 1, 1987
15. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman M, Wacholder S, Hutchinson M, Morales J, Greenberg M, Lorinc A: *HPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening: Results from Women in a High-Risk Province of Costa Rica.* JAMA. 283: 87-93, 2000
16. Schneider A: *Human papillomavirus infections of the lower genital tract.* *Journal of Obstetrics and Gynecology* 14: 82-86. 1994
17. Sedlacek T, Sedlacek A, Neff A: *Clinical role of human papillomavirus typing.* *Gynecol Onc* 42: 222, 1991
18. Syrjänen K, Heinonen UM, Kauraniemi T: *Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic and neoplastic changes in the uterine cervix.* Acta Cytol 25:17, 1981
19. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A, et al: *Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ.* Int J Cancer 81: 357-65, 1999

Dra. Ana María Heinert
Teléfono: 593-04-2832368-2832565



UNIVERSIDAD CATÓLICA
 DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL