

# Lesión intraepitelial cervical en adolescentes

Dras. Ana Giselle Posso Moar<sup>1</sup>, Mariela Alejandra Rangel Pérez<sup>1</sup>, Norma Marchán<sup>1,2</sup>, Mireya González Blanco<sup>3</sup>

Servicio de Ginecología, Maternidad “Concepción Palacios”.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar las lesiones intraepiteliales cervicales en pacientes adolescentes que acuden a la consulta del Servicio de Ginecología de la Maternidad “Concepción Palacios”.

**Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, transversal. Se incluyeron 76 pacientes adolescentes en edades comprendidas entre los 10 y 19 años que hubiesen iniciado relaciones sexuales, con hallazgos citológicos y/o histológicos de patología cervical, a las cuales se les tomó muestra para determinar ácido desoxirribonucleico de virus de papiloma humano por reacción en cadena de polimerasa, se realizó colposcopia y de presentar cambios, se tomó biopsia. Se registraron factores de riesgo a partir de la historia clínica.

**Resultados:** La edad promedio fue  $17 \pm 1$  años, el inicio de las relaciones sexuales fue  $15 \pm 1$  años, el número de parejas sexuales tuvo una mediana de 2. En 41 pacientes se encontró un solo tipo viral (53,9 %), el más frecuente fue el tipo 6 (43,1 %). El hallazgo citológico más frecuente fue lesión intraepitelial cervical de bajo grado con 52 pacientes. El epitelio acetoblancos plano se presentó en 32 pacientes, en 57 casos (75 %) las lesiones fueron exocervicales. El diagnóstico histológico más frecuente fue neoplasia intraepitelial I (77,6 %).

**Conclusiones:** El tipo viral más frecuente fue el tipo 6, el alcohol fue el factor de riesgo con importancia estadística.

**Palabras clave:** Lesiones cervicales. Adolescentes. VPH

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate cervical intraepithelial lesions in adolescent patients attending the Gynecology Service Consultation to the Concepción Palacios Maternity Hospital.

**Methods:** Prospective, descriptive, transversal. 76 patients were included, adolescents aged between 10 and 19 who had initiated sex with cytologic findings and/or histological cervical pathology, to which sample was taken to determine deoxyribonucleic acid from human papilloma virus by reaction polymerase chain. We practice colposcopy and biopsy was taken, when it was necessary. The risk factors were registration for the medical history.

**Results:** The mean age was  $17 \pm 1$  years, the onset of sexual intercourse was  $15 \pm 1$  years, the number of sexual partners had a median of 2. In 41 patients there was a single viral type (53.9 %), the most frequent was type 6 (43.1 %). The most common cytologic finding was cervical intraepithelial lesion low grade with 52 patients. Flat acetowhite epithelium occurred in 32 patients, 57 cases (75 %) were ectocervical lesions. The most frequent histological diagnosis was intraepithelial neoplasia I (77.6 %).

**Conclusions:** The most frequent viral type was type 6, the alcohol was the risk factor with statistical significance.

**Key words:** Cervical lesions. Teens. HPV.

- <sup>1</sup> Médico Especialista, egresada del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela, con sede en Maternidad “Concepción Palacios”.
- <sup>2</sup> Médico Especialista, egresada del Curso de Especialización en Ginecología Infanto-juvenil de la Universidad Central de Venezuela con sede en el Hospital “J.M. de Los Ríos”.
- <sup>3</sup> Médico Especialista, Jefa del Servicio de Ginecología y Directora del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela, con sede en Maternidad “Concepción Palacios”.

## INTRODUCCIÓN

La adolescencia es un período en la vida del ser humano caracterizado por rápidos y diversos cambios biológicos, físicos y emocionales que crean las características de la vida adulta posterior. Actualmente se reconoce que los problemas de salud sexual y reproductiva en adolescentes, se

vinculan con la propensión a iniciarse cada vez más prematuramente en la actividad sexual, la desprotección, la promiscuidad y la baja percepción de los riesgos que ella entraña (1). El incremento de actividad sexual y comienzo precoz de esta, ha traído como consecuencia un aumento en las infecciones de transmisión sexual. Las adolescentes, junto con las adultas jóvenes, en particular el grupo etario de 15 a 25 años, presentan la mayor tasa de prevalencia (2,3).

Las ITS representan mundialmente un serio problema, tanto en términos de salud como económicos y sociales, además de constituir un riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, infertilidad e incluso la muerte. Su control es decisivo para mejorar la salud reproductiva y de toda la población, representa uno de los grandes desafíos de la salud pública contemporánea (3).

Se considera a los adolescentes como un sector de la población con un riesgo reproductivo elevado, lo cual puede facilitar la ocurrencia de un daño el cual está dado fundamentalmente por conductas sexuales riesgosas como el inicio temprano de las relaciones sexuales, el número de parejas sexuales, el método anticonceptivo usado, la presencia conjunta de algunas infecciones de transmisión sexual, sin tomar en consideración sus posibles secuelas a largo plazo, esto es un hallazgo indudable en estrecha vinculación con la presencia de las lesiones cervicales y la edad de la adolescencia (4).

Se ha comprobado la relación causal existente entre la infección por varios genotipos de virus del papiloma humano (VPH), las lesiones intraepiteliales cervicales y el carcinoma *in situ* del aparato reproductor en ambos sexos, en particular del cuello uterino, por lo que la prevención y manejo adecuado de las lesiones cervicales por infección por VPH se revierte en la prevención de enfermedades que ocupan una de las primeras causas de pérdida de vida en la población (4-6).

En la actualidad el inicio de la actividad sexual en la población femenina es cada vez más precoz lo que predispone a las adolescentes a sufrir ITS, entre ellas, la infección por el VPH, y es conocido que el diagnóstico temprano de esta patología ofrece la posibilidad de brindarle a esta población un tratamiento precoz y oportuno, así como identificar los factores de riesgo que las predisponen a esta patología. Por otro lado, la elevada prevalencia de la infección por VPH en este grupo poblacional, así como su clara tendencia a la remisión espontánea debe tenerse en cuenta antes de iniciar conductas agresivas que en la mayoría de los casos resultan innecesarias.

En 1999, Talavera (7) realizó un estudio acerca de la prevalencia de lesiones pre invasoras cérvico uterinas detectadas por prueba de Papanicolaou (PAP) en mujeres con vida sexual activa. Se estudiaron 208 mujeres, de las cuales el 45,6 % inició su vida sexual entre los 15 y 19 años. El 51,4 % refirió haber tenido de dos a tres compañeros sexuales. El 4,32 % presentó citología positiva para lesión preinvasora de cuello y condilomatosis en 1,92 % de los casos. Según Talavera (7), Ortiz y col. realizaron una revisión de casos de enfermedad inflamatoria y neoplásica del cuello uterino. Las patologías neoplásicas tuvieron una tasa de 8,91 % y según los autores, se vieron más afectadas las mujeres con edades entre 21 a 29 años; asimismo, aquellas con más de dos compañeros sexuales (7,01 %), mujeres con relaciones estables y múltiparas (2,2 %). Los grupos de niveles escolares de analfabetas y secundaria presentaron tasas similares y las mujeres con nivel primario fue el grupo de mayor afectación con una tasa de 3,39 %. En esa serie se pudo observar que la patología neoplásica prevalece más en condiciones de promiscuidad. Osorio y col. (8), señalan como factores de riesgo significativos en adolescentes el tabaquismo, antecedentes de infección de transmisión sexual y el inicio de actividad sexual antes de los 15 años.

Entre 1998 y 2000, Peláez-Mendoza y col. (9) realizaron un estudio para evaluar factores asociados a la presencia de lesiones cervicales por virus del papiloma humano en mujeres de 10 a 24 años. El mayor porcentaje de pacientes presentó VPH como lesión única, aunque a un tercio de las mismas se les encontró VPH asociado a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I. La mayoría de las pacientes presentaron infecciones vaginales mixtas. Previamente, Omier y col. (10) realizaron un estudio sobre la relación entre las enfermedades de transmisión sexual (ETS) y la neoplasia cervical. Fueron examinados 108 casos, el 97 % presentó una ETS y las lesiones premalignas tenían una prevalencia de 6,48 %.

La adolescencia fue considerada por largo tiempo como una etapa de tránsito entre la niñez y la adultez y, por tanto, se le dedicaba escasa atención. En la medida en que las sociedades se han ido desarrollando, la adolescencia ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia; esto está dado, entre otras cosas, por el incremento de años de vida de los individuos que deberán ser dedicados a la instrucción y el estudio, lo que prolonga que alcancen su independencia económica y social, por lo que el porcentaje de población en estos grupos de edades aumenta y se convierte en una cifra importante. Se considera

actualmente la adolescencia como una etapa de la vida bien definida con características propias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha definido desde distintos puntos de vista (11):

- Biológico: progreso del individuo desde el inicio del desarrollo puberal hasta la madurez sexual y la plena capacidad reproductiva.
- Psicológico: transformación de los procesos psicológicos y pautas de identificación desde los del niño hasta los del adulto.
- Social: transición del estado de dependencia socioeconómica total a una relativa independencia.

La NIC es una lesión precursora del cáncer del cuello uterino que ha sido ampliamente estudiada y discutida desde la década de los treinta y hasta la actualidad. Se caracteriza por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares y se han subdividido en tres grados según su extensión y gravedad: 1, 2 y 3 (12). Hay diferentes clasificaciones de la neoplasia intraepitelial: unas basadas en la citología y otras en la histología; sin embargo, existe el consenso generalizado para la aceptación de las mismas. Desde el punto de vista histológico, la NIC se divide en: grado 1 (NIC 1) grado 2 (NIC 2) y grado 3 (NIC-3); mientras que, desde el punto de vista citológico, la clasificación de Bethesda 2001 identifica a lesiones de bajo grado, que engloba tanto la neoplasia intraepitelial grado 1 como la infección por VPH que ha dado un cambio celular, el cual se hace aparente a la visión colposcópica; y lesiones de alto grado, que abarca la neoplasia intraepitelial grados 2 y 3 (13,14).

El VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. En la actualidad es considerado como necesario pero no suficiente como agente causal (15). La mayoría de las infecciones genitales por VPH son transmitidas por contacto sexual directo sin que haya evidencia de lesiones, produce una infección selectiva del epitelio de la piel y de la mucosa genital. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas (16).

La infección por el VPH en el aparato genital, sobre todo por algunos subtipos llamados oncogénicos, juega un papel relevante en la aparición de las lesiones intraepiteliales y su posible evolución al cáncer invasor de cuello uterino. Existe además un importante grupo de factores de riesgo o cofactores que asociados a la infección por el VPH pueden producir cambios celulares en el cuello uterino. Entre otros, se encuentran los siguientes:

Existe una relación directamente proporcional

entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH. Por ejemplo, las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanentes u ocasionales (15,16). El inicio temprano de las relaciones sexuales implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cérvico-uterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando se tiene a los 21 años (17).

Cada vez hay más datos que sugieren que una mujer puede correr mayor riesgo debido a las características de su compañero sexual, aunque no satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros; de hecho, la historia sexual de su compañero podría ser tan importante como la propia (15). En un estudio realizado se encontró que las parejas de las mujeres que integraban el grupo de casos con cáncer habían tenido mayor número de compañeras sexuales que las parejas de las mujeres pertenecientes al grupo control; de la misma forma se halló que habían tenido la primera relación sexual a edad más precoz y mostraban una historia mayor de enfermedades venéreas. Otras características que presentaban con mayor frecuencia eran más cantidad de visitas a prostitutas y el hábito de fumar (18).

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80 % mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces (19). A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH; sin embargo, al revisar la extensa literatura al respecto se puede concluir que estos estudios en su mayoría son bastante contradictorios (20).

Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito tabáquico. En promedio se considera que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto a las no fumadoras. Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres

fumadoras con lesión intraepitelial. Además, es bien conocido el daño molecular del ácido desoxirribonucleico (ADN) del tejido cérvico-uterino en mujeres que fuman. Se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo (21), aunque no es posible separar el hecho de las conductas de riesgo para adquirir VPH que se asumen con más frecuencia entre las mujeres fumadoras (22).

El uso prolongado de anticonceptivos orales se asocia con mayor riesgo de lesión intraepitelial. Sin embargo, es mucho mayor la probabilidad de un embarazo indeseado cuando estos se dejan de tomar, que el riesgo de aparición potencial de la neoplasia cervical (15). Se plantea que esta asociación con el cáncer tiene probablemente una relación con el comportamiento sexual que por efecto directo; se ha visto que las mujeres que han utilizado anticonceptivos orales por menos de cinco años tienen el mismo riesgo que aquellas que nunca los han utilizado, pero puede subir hasta cuatro veces cuando el uso es mayor de diez años (23).

La prueba de PAP o citología cérvico vaginal a nivel mundial sigue siendo la prueba más utilizada y apropiada para el despistaje de lesiones premalignas de cuello uterino. Los cambios encontrados deben ser informados bajo la clasificación del Sistema de Bethesda, lo que permitirá seguir una conducta (20). Una vez documentada una anormalidad por medio de citología, el estudio de colposcopia permite la observación directa del exocérvix y, en muchos casos, la fase inicial del canal endocervical a través de lentes magnificadores y así poder realizar biopsias dirigidas para su evidencia diagnóstica (24).

Actualmente, una de las propuestas es incorporar las pruebas de VPH como una herramienta adicional de despistaje, sobre la base de que las lesiones pre invasivas cervicales y el cáncer son causados por una infección persistente por VPH (25). Las técnicas actuales de amplio uso permiten el diagnóstico certero de infección por VPH y con ello apoyan y complementan el diagnóstico clínico, particularmente en la mujer; y son principalmente dos: la captura de híbridos II y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (26).

Para la PCR, se utilizan diferentes juegos de oligonucleótidos que permiten la detección de un gran número de tipos virales que incluyen particularmente los tipos 16 y 18, pero también incluyen muchos

tipos de “bajo” riesgo, como el 6 y 11. Para ello se han seleccionado regiones específicas del genoma de estos virus, que incluyen tanto las regiones tempranas y tardías, así como la región de control (LCR). Esta prueba requiere de controles muy estrictos, por su elevada propensión a dar falsos positivos (27). La captura híbrida utiliza sondas específicas para 13 genotipos de VPH, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68, y puede realizarse tanto en muestras histológicas como citológicas para determinar el tipo viral presente, mediante el empleo de un sistema apropiado que controla las condiciones de hibridación (28). Algunos estudios han demostrado que la sensibilidad diagnóstica de la captura de híbridos supera el 90 % y estudios comparativos sugieren que tienen una mayor sensibilidad que la citología cervical (29).

En el tratamiento de las lesiones intraepiteliales es que se tiene la ventaja de modificar la evolución de la enfermedad y, de esta manera, interferir en el pronóstico a largo plazo. Así, se puede decir que ha sido uno de los logros más importantes de la medicina y que, sin modificar la función, se puede evitar llegar a la presentación de una enfermedad de un muy alto impacto en morbilidad y mortalidad como lo es el cáncer (30).

En vista de la importancia del tema, el propósito de este estudio fue evaluar las lesiones intraepiteliales cervicales en las pacientes adolescentes que acuden a la consulta del Servicio de Ginecología de la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP).

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal que incluyó una muestra de 76 adolescentes que hubiesen iniciado relaciones sexuales y quienes tuviesen patología cervical diagnosticada por citología o histología. Se excluyeron pacientes embarazadas, con sangrado activo, infecciones agudas y/o con malformaciones de tracto genital que impidieran la evaluación cervical. Todas las pacientes incluidas firmaron el formulario de consentimiento informado.

Con la paciente en posición ginecológica, previa colocación de un espéculo de Graves se procedió a tomar la muestra de hisopado cervical (exocérvix y endocérvix) para tipificación viral, se realizó colposcopia, si esta mostraba alguna anormalidad colposcópica se procedió a tomar muestra para estudio histológico, en caso de presentar colposcopia sin anormalidad se procedió a tomar muestra para realizar estudio histológico de canal endocervical.

## LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL EN ADOLESCENTES

Se identificaron las muestras y se enviaron para su procesamiento. El estudio histológico se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica de la MCP y la tipificación viral en laboratorio privado mediante la técnica de PCR. Se registraron datos de identificación de la paciente y los factores de riesgo. Todas las pacientes recibieron tratamiento según las pautas y criterios del Servicio. Todos los datos son descritos mediante frecuencias absolutas, %, media y desviación estándar, mediana y moda, comparadas mediante diferencias de proporciones, diferencia de medias para  $P < 0,05$ .

### RESULTADOS

Se evaluaron 76 pacientes adolescentes portadoras de patología cervical, de las cuales 16 pacientes (21,1 %) presentaron citología positiva al momento del ingreso, 19 (25 %) tenían biopsias positivas y 41 (53,9 %) se incluyeron por presentar biopsia y citología patológicas.

En relación con el resultado de la tipificación viral, 41 adolescentes presentaron tipificación positiva para un solo tipo de virus (53,9 %) y 5 adolescentes (6,6 %) para más de un tipo viral ( $Z = 14,596$   $P = 0,001$ ). Se obtuvieron 30 adolescentes con resultados negativos representando el 39,5 % del total de la muestra. En los 5 casos donde se observó más de un tipo viral, las combinaciones fueron 6-11, 6-16, 6-33, 6-51, 11-51 (un caso cada uno).

Entre las pacientes positivas, se observó con mayor frecuencia el virus 6 con 22 pacientes (43,1 %), seguido por el 33 con 6 pacientes (11,8 %), y los tipos 30 y 31 con 5 pacientes cada uno (6,2 %). El resto de los tipos virales se presentan en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Distribución según el tipo de virus encontrado

Tipificación viral	n: 51	%
Tipo 6	22	43,1
Tipo 11	4	7,8
Tipo 16	4	7,8
Tipo 30	5	9,8
Tipo 31	5	9,8
Tipo 33	6	11,8
Tipo 35	1	2,0
Tipo 45	1	2,0
Tipo 51	2	4,0
Tipo 53	1	2,0

$Z = 82,723$  ( $P = 0,000$ )

El 100 % de las pacientes fueron asintomáticas. La distribución de las adolescentes según el resultado de la citología se representa en el Cuadro 2, destaca la presencia de 52 casos con hallazgos sugestivos de lesión intraepitelial cervical de bajo grado (68,4 %), 4 (5,3 %) con hallazgos sugestivos de lesión intraepitelial cervical de alto grado.

Cuadro 2

Distribución según los resultados de la citología

Resultados	n	%
NLI	18	23,7
ASCUS	2	2,6
LIE BG	52	68,4
LIE AG	4	5,3

NLI: Negativo para lesión intraepitelial

ASCUS: Células glandulares atípicas de significado indeterminado

LIE BG: Lesión intraepitelial cervical de bajo grado

LIE AG: Lesión intraepitelial cervical de alto grado

En relación con las lesiones colposcópicas encontradas 15 pacientes (19,7 %) tuvieron colposcopias normales; hubo 3 casos de colpitis (3,9 %) y 67 casos con cambios colposcópicos, los cuales se describen en el Cuadro 3. Adicionalmente 18 pacientes tenían lesiones sugestivas de infección por VPH en vulva, vagina y periné, en el 50 % de estos casos, el resultado del genotipo viral encontrado fue el 6.

Cuadro 3

Distribución según los hallazgos colposcópicos

Tipo de lesión	n	%
Hallazgos colposcópicos normales	15	19,7
Epitelio acetoblanco plano	32	42,1
Epitelio acetoblanco denso	18	23,7
Mosaico fino	1	1,3
Puntillado fino	1	1,3
Zona iodo negativa	15	19,7
Colpitis	3	3,9

Con respecto a los hallazgos histológicos cervicales, el 77,6 % de las pacientes obtuvieron reportes de NIC 1 (59 pacientes) y un caso positivo para NIC 2 (1,3 %). Las lesiones estuvieron ubicadas

en exocérvix en 55 casos (72,3 %), en endocérvix en 3 pacientes (4 %) y en 2 casos se ubicaron en exocérvix y endocérvix (2,6 %). En 16 pacientes no se demostró lesión histológica (21,1 %).

En el Cuadro 4 se observan los factores de riesgo de las pacientes. La edad promedio fue de  $17 \pm 1$  años, la menarquía se presentó entre los  $12 \pm 1$  años, el inicio de relaciones sexuales fue a los  $15 \pm 1$  años. En cuanto al número de compañeros sexuales, la mediana fue 2 con extremos entre 1 y 16 parejas sexuales. Con respecto a los hábitos psico-biológicos el 100 % negó el consumo de drogas ilícitas pero hubo 56,6 % de pacientes que reportaron hábitos alcohólicos positivos (OR=6,8 IC 1,8 - 25,4, P<0,05).

Cuadro 4  
Características de las pacientes

Variable	Parámetros	P
Edad <sup>a</sup> *	$17 \pm 1$	>0,05
Menarquía <sup>a</sup> *	$12 \pm 1$	>0,05
Inicio de relaciones sexuales <sup>a</sup> *	$15 \pm 1$	>0,05
Anticonceptivos orales**	65 (85,5 %)	>0,05
Métodos de barrera**	9 (11,8 %)	>0,05
Tabaco **	11 (14,5%)	>0,05
Alcohol **	43 (56,6 %)	< 0,05
Nº de parejas sexuales ***	2 (1-16)	>0,05

<sup>a</sup> años

\* promedio  $\pm$  desviación estándar

\*\* n (%)

\*\*\* mediana (mínimo-máximo)

## DISCUSIÓN

El cáncer cervical es una causa importante de morbi-mortalidad en las mujeres del mundo, representando la segunda causa de cáncer en esta población (31). Cada año se producen en todo el mundo alrededor de 466 000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino que provocan la muerte de 275 000 pacientes por año y más del 80 % se producen en países en vías de desarrollo (32,33). Según el Registro Central de Cáncer del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) (34), correspondiente al año 2007 y publicado en 2009, cada año se detectan 3 000 casos nuevos en las edades comprendidas entre 25 y 64 años. Es la segunda causa de muerte oncológica femenina después del cáncer de mama que causó 1 215 muertes en ese período (35).

La infección persistente por VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino

y sus precursores. En la actualidad es considerado como necesario pero no suficiente como agente causal. El virus produce una infección selectiva del epitelio de la piel y de la mucosa genital. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas (16).

El programa de pesquisa de cáncer de cuello uterino se fundamenta en varios hechos conocidos: en primer lugar es una enfermedad prevenible, que se caracteriza por una larga historia natural. Las lesiones precancerosas gradualmente progresan por etapas claramente definidas (NIC 1, NIC 2, NIC 3), antes de desarrollarse la enfermedad invasiva, aunque no todas las lesiones progresan y muchas de ellas regresan. El cáncer se desarrolla típicamente a partir de una lesión pre maligna o intraepitelial presente en la zona de transformación; este cambio ocurre lentamente, a lo largo de años, aunque la duración del proceso puede variar ampliamente. Se ha señalado que pacientes con carcinoma *in situ* no tratadas, progresan a carcinoma invasor en un 30 % en los primeros 10 años de seguimiento, y en alrededor de 80 % en los 30 años después del diagnóstico. También se ha descrito que puede regresar hasta en un 25 % en tres años (36,37). Esta lenta progresión desde una lesión intraepitelial hasta una enfermedad invasiva que se mide en años, o quizá en décadas, provee la oportunidad de que el despistaje sea altamente efectivo para detectar el proceso en etapa preinvasiva lo que permite la aplicación precoz de tratamiento y la cura definitiva (38).

En los estudios de la historia natural de la enfermedad, la infección reciente por VPH en las adolescentes es detectable aproximadamente a los 8 meses del contacto inicial. La mayoría de las pacientes con sistema inmune intacto resolverá una infección por VPH en 24 a 30 meses. Otra prueba de la resolución de la infección proviene de la alta tasa de resolución de las neoplasias intraepiteliales cervicales 1 y 2 de 70 % y 50 % respectivamente, sin embargo algunos individuos son susceptibles a la infección persistente del virus (38).

Se ha observado un aumento en la incidencia de lesiones pre malignas de cuello uterino (lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado) en edades precoces debido, entre otros factores, a cambios en los hábitos sexuales de las nuevas generaciones, caracterizado por las relaciones sexuales precoces, la promiscuidad, no uso de anticonceptivos de barrera y el aumento en las enfermedades de transmisión sexual, relacionadas con la etiología del cáncer de cuello uterino, principalmente el VPH (33).

La población adolescente se considera de alto riesgo para infección por VPH, determinante en la aparición de cáncer de cuello uterino, por lo que resulta muy importante evaluar los factores de riesgo para seleccionar aquellas pacientes en quienes se deberá hacer mayor énfasis en el desarrollo de conductas preventivas.

Es fundamental que para presentar lesiones preinvasoras de cuello que puedan evolucionar a cáncer de cuello uterino debe estar presente la infección por el VPH, al ser cada vez más precoz el inicio de las relaciones sexuales, estas adolescentes están propensas a desarrollar patologías de cuello que evolucionen en un lapso de 10 a 15 años a cáncer de cuello uterino si no reciben la atención y tratamiento adecuado. Además, la población en estudio refiere múltiples parejas sexuales lo que se asocia a infecciones por más de un tipo viral y aumenta el riesgo de persistencia de las lesiones. Todo ello aumenta la posibilidad de evolución a patologías neoplásicas de cuello uterino en edades cada vez más precoces.

La edad de inicio de relaciones sexuales, obtenida en esta investigación fue  $15 \pm 1$  años, similar a lo publicado por Romero y col. (39) en 2009 en la Clínica Maternidad "Rafael Calvo de Cartagena" y al estudio realizado por Echeverría y col. (40) en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México en 2001, cuyos grupos etarios oscilaron entre 14 y 16 años. Mucho se ha discutido sobre la inmadurez de la zona de transformación en las adolescentes, lo que las hace más susceptible a los cambios citopáticos inducidos por el virus. En Venezuela, la actividad sexual suele iniciarse alrededor de 14 a 17 años, coincidiendo con los datos de presente estudio (41).

En relación con el número de parejas sexuales se demostró un rango entre 1 y 16 parejas, con una mediana de 2 parejas sexuales. Esto coincide con Martínez y col. (33) quienes demostraron que el número de parejas sexuales de las adolescentes oscilaba entre 2 y 3 parejas. Asimismo, Solares y col. (42) en el año 2008, en un estudio de 340 adolescentes, evidenciaron que el 55,89 % había tenido más de 2 parejas sexuales. Es importante destacar que al tratarse de adolescentes, esta información no es muy confiable porque pueden ocultar el número de compañeros sexuales por vergüenza hacia el personal de salud.

Estudios recientes han demostrado que el uso de preservativos reducirá la incidencia de adquirir VPH en un 70 %. Una serie reportó que en las mujeres

en situación de riesgo que constantemente usan preservativos la infección por VPH fue de 37,8 por cada 100 mujeres en comparación con aquellas en las cuales su pareja lo usó solo en el 5 % de los casos, en quienes la incidencia fue de 89,3 % (38). En este estudio solo se reportaron 9 pacientes que referían uso de métodos de barrera (11,8 %). Es importante analizar el bajo porcentaje de adolescentes que utilizan preservativos; en esta población se recomienda el uso de doble método de anticoncepción, en el que siempre se debe incluir los métodos de barrera, con el objetivo de prevenir enfermedades de transmisión sexual, además de incluir programas de educación dirigidos a la población adolescente como medidas preventivas.

Estudios a largo plazo revelan que el uso de anticonceptivos orales (ACO) por más de 5 años se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino en mujeres con VPH (36). Además se ha señalado que tras un diagnóstico de displasia la progresión a carcinoma *in situ* es más rápida (38). El uso de ACO no se relacionó con la aparición de la enfermedad, aunque en el estudio 65 pacientes (85,5 %) refirieron consumo de ACO, y representa el método anticonceptivo más utilizado. Sin embargo, el mayor riesgo está representado por la confiabilidad en los ACO para evitar un embarazo no deseado, y el menor uso de métodos de barrera, siendo un factor predisponente en la aparición de enfermedades de transmisión sexual entre las que se destaca la infección por el VPH.

El tabaquismo es conocido como cofactor en la mayoría de los tipos de cáncer; se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo (21). Los resultados obtenidos reportaron que el 14,5 % de las pacientes referían consumo del mismo, lo que se ha vinculado más como un factor independiente y de efecto acumulativo con la aparición de la patología cervical. Su importancia está determinada más con el tiempo de consumo y la cantidad del mismo.

Se detectó la presencia del VPH mediante la realización de la PCR, determinando que el genotipo de VPH más frecuente fue el tipo 6, lo cual no coincide con lo publicado por Correnti y col. (43) y Sánchez y col. (44), quienes concluyeron que los genotipos de VPH más frecuentes en las mujeres venezolanas son el 16 y 18, reproduciendo así los hallazgos descritos a nivel mundial. Esta diferencia

se podría atribuir a la población estudiada. En las dos series citadas, se incluyeron muestras de pacientes adolescentes y adultas con lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado y cáncer cervical, a diferencia del presente estudio donde la muestra está conformada únicamente por adolescentes entre quienes se encontró predominantemente lesiones de bajo grado.

En los resultados citológicos se obtuvieron 56 pacientes con lesiones cervicales representando el 73,6 %; este hallazgo es importante debido a que si la citología es conocida como un método de despistaje, también es conocida la baja sensibilidad de la misma, con porcentajes de falsos negativos que oscilan entre 50 % y 70 % (45). La distribución de las anomalías de células epiteliales fue de 68,4 % para lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado, 5,3 % para lesiones intraepiteliales de alto grado y 2,6 % para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), concordando los resultados reportados en 2010, por Monteiro y col. (46), donde el mayor porcentaje de pacientes presentaban lesiones intraepiteliales de bajo grado con un 77,1 %, seguidas por lesiones intraepiteliales de alto grado y ASCUS, respectivamente. Monteiro y col. (47), también demostraron en 2009, que las lesiones de bajo grado fueron los hallazgos citológicos más frecuentes.

El consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical de 2006, advierte que un 7 % de mujeres entre 13 - 22 años con citologías que reporten lesión intraepitelial cervical de bajo grado pueden tener hallazgos colposcópicos sugestivos de NIC 1 o 2, y que la mayoría de estas lesiones se detectarán al repetir la citología nuevamente (48).

La colposcopia es muy sensible en la detección de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, es muy poco específica, por lo que las imágenes colposcópicas anormales no siempre corresponden a lesiones intraepiteliales (49). En el presente estudio se demostró que el hallazgo colposcópico más frecuente fue el epitelio acetoblanco plano, presente en 32 pacientes (42,1 %), seguido por epitelio acetoblanco denso, presente en 18 pacientes (23,7 %) y la zona yodo negativa observada en 15 pacientes (19,7 %), coincidiendo con lo encontrado por Solares y col. (42) quienes describen un predominio de las imágenes acetoblanco a nivel cervical con un 76,56 %. Romero y col. (39) y Correnti y col. (43), demostraron en diferentes estudios que el hallazgo colposcópico más frecuente fue el epitelio acetoblanco plano, similar a lo obtenido en este estudio.

La mayoría de las lesiones se presentaron en el exocérnix (55 pacientes, 72,3 %). Debido a que en

la paciente adolescente existe una mayor exposición de la zona de transformación, donde fisiológicamente ocurre recambio celular rápido y proceso de mitosis aumentada, esta zona es colonizada por el VPH para introducirse en la maquinaria metabólica de la célula y así poder replicarse dando origen posteriormente a las lesiones cervicales.

La mayor frecuencia de resultados patológicos correspondió a las NIC 1 con 59 pacientes (77,6 %) mientras que se detectó NIC 2 en 1 paciente (1,3 %). En el estudio realizado por Romero y col. (39) donde se tomaron 50 biopsias a pacientes con indicación, se observó que 39 pacientes (78 %) presentaron hallazgos anatómo-patológicos sugestivos de NIC 1 y nueve pacientes (18 %) con hallazgos patológicos correspondientes a NIC 2, similar a lo expuesto en este trabajo.

Desde los años noventa, la PCR, ha sido considerada la técnica patrón de oro para la detección del VPH, a pesar de sus desventajas que se fundamentan en el potencial de contaminación que conlleva a falsos positivos (27). Es importante considerar que la asociación entre la infección por VPH y las lesiones intraepiteliales es del 100 % por lo cual, en pacientes con diagnóstico histológico de lesión intraepitelial no existen falsos positivos para la prueba, pero sí podrían presentarse falsos negativos, que dependen en mayor o menor grado de errores en la toma de muestra y material degenerado (50). En el presente estudio el 39,5 % de las adolescentes obtuvo reporte negativo para tipificación viral, el cual puede estar asociado a los casos que resultaron sin lesión histológica (21,1 %) o a la tasa de falsos negativos de la prueba de PCR, comparado por lo publicado por Correnti y col. (43) quienes obtuvieron 23,4 % de pacientes no tipificables.

Se analizaron los resultados obtenidos de los hallazgos clínicos y paraclínicos, representadas por lesiones condilomatosas en vulva, vagina y periné, las cuales están altamente relacionadas con infecciones producidas por genotipos tipo 6 y 11, responsables de las lesiones verrugosas en un 90 % de los casos (51).

De todo lo anteriormente expuesto, se puede concluir que en la población estudiada, el genotipo viral 6 es el que se presenta con mayor frecuencia en las adolescentes, seguido por el 33. La distribución de los hallazgos colposcópicos fue 42 % para epitelio acetoblanco plano, seguido por 23,7 % con epitelio acetoblanco grueso. Las lesiones cervicales se ubicaron predominantemente en exocérnix (72,3 %) y el reporte anatómo-patológico más frecuente correspondió a las NIC 1. El factor de riesgo con mayor importancia estadística en las adolescentes

fue el consumo de alcohol.

#### AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan su agradecimiento al Dr. Freddy Bello y al Licenciado Douglas Angulo, por la asesoría estadística.

#### REFERENCIAS

- Díaz Curbelo A, Aliño M, Velasco A, Rodríguez A, Rodríguez V. Sexualidad y reproducción en adolescentes. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2008; 34(3): 1-16.
- Peláez J. Ginecología infanto/juvenil. Salud reproductiva del adolescente. Editorial: La Habana, Editorial Científico-Técnica, La Habana; 1999.
- Fernández Mora J, Morando D, Danger I, Domínguez L, Pérez M. Infecciones de transmisión sexual: ¿Qué conocía sobre este problema de salud un grupo de adolescentes del Centro Urbano José Martí? *Medisan*, 2011;15(1)10-16.
- Torrejón, R. Factores de riesgo de cáncer uterino. Estrategias de prevención. *Salud Total de la Mujer*. 2002;4:23-31.
- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: A 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:46-52.
- ZurHausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342-350.
- Talavera S. Factores de riesgo asociados a lesiones precursoras de cáncer cervical en mujeres que asisten al centro de salud Edgard Lang. Silais Managua, 2005. [Citado 30 de abril 2010]. Disponible en <http://cedoc.cies.edu.ni/digitaliza/t363/t363.htm>
- Osorio M, Espinoza T, González A, Martínez J, Mora M. Lesiones de cuello uterino en adolescentes. Propuesta de flujograma. Holguín, 2012. [Citado 15 de junio 2013]. <http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/53%20-%20Lesiones%20del%20cuello%20uterino%20en%20adolescentes.%20Propuesta%20.pdf>
- Peláez-Mendoza J, Machado Rodríguez H. Adolescencia y juventud. Desafíos actuales. Editorial Científico-Técnica. 2003. La Habana.
- Omier D, Taylor E. Prevalencia de enfermedades de transmisión sexual y su relación con lesiones premalignas cervico uterinas en Corn Island y Laguna de Perlas. 1992. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua.
- Organización Panamericana de la Salud. La salud del adolescente y el joven. En *La salud en las Américas*. OPS/OMS. Washington. 1998;1:76-81. [Citado 30 de abril 2010] Disponible en <http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/pdf/SaludVol1.pdf>
- Arends M, Buckley C, Wells M. Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol*. 1998;51:96-103.
- Richard R. Current concepts in obstetrics and gynecology: The patient with an abnormal Pap smear--screening techniques and management. *N Engl J Med*. 1980;302:332-334.
- The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA*. 1989;262:931-934.
- Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-265.
- Apgar B, Brotzman G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Am Fam Physician*. 1999;59:2794-2801.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (I BSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796-802.
- Schlecht N, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*. 2001;286:3106-3114.
- Castañeda-Iñiguez M, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Pública Méx*. 1998;40:330-338.
- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith J, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1093-1101.
- Thun J, Apicella L, Henley S. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: Confounding in the courtroom. *JAMA*. 2000;284:706-712.
- Hart K, Williams O, Thelwell N, Fiander A, Brown T, Borysiewicz, et al. Novel method for detection, typing and quantification of human papillomaviruses in clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3204-3212.
- Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora T, de la Garza J. Epidemiología descriptiva del cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Méx*. 1997;39:253-258.
- Sawaya G, Brown A, Washington A, Garber A. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*. 2001;344:1603-1607.
- Cuzick J, Meijer C, Walboomers J. Screening for cervical cancer. *Lancet*. 1998;351:1439-1440.
- Muñoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, et al. International Agency

- for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-527.
27. Kulmala S, Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Podistov J, et al. Human papillomavirus testing with the hybrid capture 2 assay and PCR as screening tools. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2470-2475.
  28. Schiffman M, Castle P. Human papillomavirus. *Epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:930-934.
  29. Cuzick J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA*. 2000;283:108-109.
  30. DePalo G. Cervical intraepithelial neoplasia: Concept and management. *Forum*. 1991;1:368.
  31. Einstein M, Schiller J, Viscidi R, Strickler H, Cursaget P, Tan T, et al. Clinicians guide to human papillomavirus immunology knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:347-356.
  32. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. Recopilación de artículos. 2011;89(9):621-700.
  33. Martínez Y, Nápoles M. Manejo de las adolescentes con neoplasia intraepitelial cervical. *Rev Cubana de Invest Bioméd; [revista en la Internet]*. 2006; 25(1) [citado 28 de abril 2010] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002006000100001&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000100001&Ing=es).
  34. Registro Central de Cáncer de Venezuela. Incidencia estimada de cáncer en mujeres en Venezuela para el año 2007. Ministerio Popular para la Salud. 2009.
  35. Anuario de mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2007.
  36. Saksouk F, Coombs B, Reuter K, Krasny R, Lin E. Cervical Cancer Imaging. *Medicine J Specialties*. [actualizado: 25/06/2009; citado: 30/04/10]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/402329-overview>.
  37. National Cancer Institute. Cervical Cancer Screening (PDQ®). [actualizado: 30/07/2010; citado: 23/08/2010]. Disponible en <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthprofessional>.
  38. Guido R. Human papillomavirus and cervical disease in adolescents. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:290-305.
  39. Romero IM, Ceballos C, Monterrosa A. Lesiones premalignas y malignas de cuello en adolescentes y mujeres jóvenes. *Clínica Maternidad Rafael Calvo, Cartagena. MED UNAB* 2009;12:14-18.
  40. Echeverría C, Hurtado G, Pardo R. Hallazgos colposcópicos en pacientes adolescentes. *Arch Inv Mat Inf*. 2011;3(2):53-58.
  41. García T, Loreto A, Rubio M, Rubio M, Pérez M. Patología de cuello uterino en adolescentes con vida sexual activa. *Arch Venez Puer Pediatr*. 2005;68:106-112.
  42. Solares M, Enríquez O, Izquierdo A. Papilomavirus humano en adolescentes. *REVCOG*. 2008;13:117-121.
  43. Correnti M, Medina F, Cavazza ME, Rennola A, Ávila M, Fernandes A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol*. 2011;121:527-531.
  44. Sanchez-Lander J, Cortiñas P, Lourero C, Pujol F, Medina F, Capote-Negrin L, et al. Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: A cross-sectional study. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:284-287.
  45. Agüero A, Castillo K, González Blanco M. Neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2012;72:89-102.
  46. Monteiro D, Trajano A, Rossamano F, Silva K. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:230-236.
  47. Monteiro DL, Trajano AJ, Silva KS, Russomano FB. Incidence of cervical intraepithelial lesions in a population of adolescents treated in public health services in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Pub*. 2009;25:1113-1122.
  48. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of woman with abnormal cervical screening test. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11(4):223-239.
  49. Torné A. Zona de transformación anormal. Cambios menores y mayores. Sección de Ginecología Oncológica. ICGON. Hospital Clínico Barcelona. [Citado 28 de abril de 2010] Disponible en [http://www.aepcc.org/download/congresos/xviii/curso/GR\\_CU-2.pdf](http://www.aepcc.org/download/congresos/xviii/curso/GR_CU-2.pdf)
  50. Castellanos M. Cáncer cervicouterino y el VPH. Opciones de detección. *Fac Med UNAM*. 2003;2:63-66.
  51. Merzouk M, Courtney P, Garrett-Alvaugh S, Janoo J, Hobbs G, Vernon M. Knowledge of HPV in West Virginia high school health students and the effects of an educational tool. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24:278-281.