

RELACIÓN ENTRE EL DISPOSITIVO INTRAUTERINO Y LA NEOPLASIA CERVICAL

(RELATION BETWEEN INTRAUTERINE DEVICE AND CERVICAL CANCER)

* Mónica Sánchez Villalobos

RESUMEN

Los cánceres de cuello uterino representan un problema de salud pública en todo el mundo, que necesita una intervención temprana y tiene una relación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino. Los tipos de VPH 16 y 18 son los dos VPH de alto riesgo que causan aproximadamente el 70% de las lesiones precancerosas y los cánceres de cuello uterino.

Los estudios sobre dispositivos intrauterinos sugieren que no modifican la prevalencia de la infección por VPH, sino su progresión hacia el cáncer de cuello uterino.

Muchos estudios publicados sobre dispositivos intrauterinos (DIU) sugieren que no pueden modificar la prevalencia de la infección por VPH, pero pueden modificar el progreso del cáncer de cuello uterino.

DESCRIPTORES

Cáncer cervical, virus del papiloma humano, dispositivos intrauterinos, infección, colposcopia.

SUMMARY

Cervical cancers represent a public health problem worldwide, which needs an early intervention and has a causal relation between Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer . HPV types 16 and 18, are the two high-risk HPVs that cause about 70% of precancerous lesions and cervical cancers.

Studies on intrauterine devices suggest that they do not modify the prevalence of HPV infection, but its progression to cervical cancer.

Many studies published on intrauterine devices (IUDs) suggest that they cannot modify the prevalence of HPV infection, but they can modify the cervical cancer progress.

KEYWORDS

Cervical cancers, human papillomavirus, intrauterine devices, infection, colposcopy.

*Médico General.
Universidad de
Iberoamérica (UNIBE). San
José- Costa Rica.

GENERALIDADES DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y NEOPLASIA CERVICAL

Los cánceres cervicales representan un problema de salud pública de gran importancia a nivel mundial, el cual necesita de una intervención temprana por medio de tamizajes periódicos, con el fin de prevenir

altas tasas de mortalidad, principalmente en países en vías de desarrollo.

Se ha logrado establecer, a través de amplios estudios, la relación causal que existe entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el cáncer cervical. Según la OMS, estos virus son la causa de la infección vírica más común del tracto reproductivo, tanto en hombres como en mujeres. Se estima que la tasa de infección en la población varía entre el 2% y el 44%, dependiendo de la región geográfica, pero las tasas más altas se han reportado en el África subsahariana y en Sudamérica. Además, el cáncer de cérvix es el segundo tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de las regiones menos desarrolladas, y se estima que en 2012 hubo unos 445 000 casos nuevos (84% de los nuevos casos mundiales). Este virus tipo ADN pertenece a la familia Papillomaviridae. Se estableció una clasificación que posee una gran importancia clínica; los de bajo riesgo oncogénico, incluyen los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81, y los de alto riesgo oncogénico son 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 y 82.3 Tanto el serotipo 16 como el 18 son de particular interés, ya que son los causantes del 70% de las lesiones precancerosas y cáncer de cuello del útero. La historia natural de la enfermedad por el VPH, indica que posterior a la infección inicial, un gran número de pacientes desarrollan una lesión intraepiteal escamosa de bajo grado, también conocida como neoplasia intraepiteal cervical de bajo grado (CIN-1), significa el crecimiento y desarrollo desorganizado del recubrimiento epitelial del cuello del útero.

Existen diversos grados de CIN:

- *Displasia leve o CIN I:* se define como crecimiento desorganizado del tercio inferior del recubrimiento epitelial.
- *Displasia moderada o CIN II:* se refiere a una maduración anormal de los dos tercios inferiores del recubrimiento epitelial.
- *Displasia grave o CIN III:* incluye más de dos tercios del espesor epitelial con carcinoma in situ (CIS), lo cual representa la maduración anormal del espesor total.

Se ha demostrado que mientras la mayoría de las infecciones por el VPH son controladas por el sistema inmunológico del paciente y desaparecen en cuestión de meses o años; del 5% al 10% de las mujeres con infecciones persistentes, presentaran un riesgo elevado para desarrollar CIN III, y en menor porcentaje cáncer cervical invasor.

Los factores de riesgo epidemiológico para CIN son similares a los de cáncer cervical, e incluyen:

- Múltiples parejas sexuales
- Inicio temprano de la actividad sexual
- Antecedentes de infecciones de transmisión sexual
- Tabaquismo
- Otras formas de inmunosupresión
- Multiparidad
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Uso a largo plazo de pastillas anticonceptivas
- Compañeros sexuales de alto riesgo (con antecedentes de múltiples parejas sexuales, infección por VPH como se menciona anteriormente o exposición

sexual anterior a una persona con neoplasia cervical)

¿DISPOSITIVO INTRAUTERINO COMO FACTOR DE RIESGO O FACTOR PROTECTOR?

Desde la introducción del Dispositivo Intrauterino (DIU) en el inicio de los 1930, se ha considerado a estos son un factor de riesgo más para el desarrollo de cáncer cervical.

En un estudio realizado en el año 1981 en India, se concluyó que, si existía una relación directa entre la duración del uso de DIU y la incidencia de neoplasia cervical, a pesar de que el dispositivo fuese cambiado.

Posteriormente Misra y col., en un estudio de 3,374 mujeres indias, donde se utilizaron diferentes métodos anticonceptivos, lograron demostrar que existía una alta incidencia de neoplasia cervical en las pacientes que utilizaron el DIU de cobre como método anticonceptivo.

Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, obtuvo resultados discordantes con respecto a los estudios previos, determinando que el dispositivo de cobre generaba un efecto protector contra el cáncer cervical invasivo, pero no así los dispositivos inertes. Una publicación realizada más de 10 años después, en el año de 2004, Agarwal y colaboradores, volvieron a obtener datos donde avalaban los resultados obtenidos por Misra previamente. Demostraron que, las pacientes que utilizaron DIU presentaban lesiones cervicales intraepiteliales, situación que no se repetía en el grupo control. Sin embargo, no se hizo una comparación con la población general que nunca había usado el dispositivo.

En el 2006 se publicó un estudio de seguimiento durante 10 años, realizado en Hungría, donde se encontró que los DIU de cobre no tenían asociación con el incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de cérvix, a diferencia de los dispositivos inertes, los cuales si mostraron asociación. Después de 60 años de afirmar que los dispositivos intrauterinos, eran un claro factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias cervicales, estudios epidemiológicos empiezan, de forma consistente a demostrar lo contrario. En el 2011, Xavier Castellsague y co-autores encontraron una fuerte relación inversa entre el uso de DIU y el cáncer cervical (odds ratio 0.55, 95% CI 0.42–0.70; $p < 0.0001$). Además, notaron una asociación protectora para carcinoma escamoso (0.56, 0.43–0.72; $p < 0.0001$), adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso (0.46, 0.22–0.97; $p = 0.035$). Sin embargo, no se notó un factor protector contra la infección por el VPH, contrario a lo concluido con respecto al desarrollo de cáncer cervical.

Es importante también mencionar un estudio desarrollado por Averbach y colaboradores, donde se concluyó que, no solo el DIU parece jugar un papel importante en la historia natural del cáncer de cérvix, inhibiendo el desarrollo de las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VPH, sino que también, el dispositivo no está asociado a la adquisición de infección persistente por VPH. Considerándolo seguro de utilizar por mujeres en riesgo de infección como en portadoras.

Por medio de estos estudios también se logró determinar, que no existe relación directa entre los años de uso del dispositivo y el efecto protector; tanto la paciente que

lo utilizó por corto tiempo, como la que lo tuvo por 9 años, se vieron beneficiadas.

TEORIAS SOBRE EL MECANISMO DE ACCION DEL DIU QUE LE CONFIEREN EFECTO PROTECTOR

Aunque las teorías actuales sobre el mecanismo de acción del DIU incluyen: la creación de un ambiente hostil con actividad espermicida, la interferencia con el desarrollo de los óvulos o con su fertilización, y actividad en el endometrio que quizá promueva la fagocitosis de los espermatozoides e impidan su migración, sin embargo, estas no explican el mecanismo de acción que interfiere en la carcinogénesis cervical producida por el VPH.

Los mecanismos de acción del DIU que generan protección contra la neoplasia cervical, además, son un punto de controversia. Castellsague y coautores proponen que, al introducir el dispositivo intrauterino, este crea una abrasión en el tejido cervical donde se encuentra la lesión precancerosa, logrando de esta manera, el efecto aclarador. Sin embargo, Petry propone que el trauma generado al introducir el DIU a cavidad uterina, desencadena una respuesta inmunológica crónica, celular, de bajo grado y estéril en el endometrio, canal endocervical y cérvix; la cual es capaz de modificar por medio de cambios en el estatus inmunológico de la mucosa, el curso de la infección por el VPH. Así, finalmente aclarando las infecciones persistentes por VPH y por consiguiente las lesiones intraepiteliales cervicales. Además, afirman que tanto el microtrauma durante la inserción o remoción del dispositivo, como la reacción local intraútero son responsables de generar el “boost” inmunológico, similar a la mostrada

posteriormente en las pacientes que se les practico biopsia guiada por colposcopia.

Castellsague propone una teoría alterna, menciona que la reducción del cáncer de cérvix asociado al uso del DIU, no necesariamente es por el efecto biológico creado por el dispositivo, sino, que podría estar relacionado al hecho de que estas pacientes son sometidas a mas chequeos cervicales ginecológicos en comparación con las pacientes que utilizan otros métodos anticonceptivos, por tanto, se descubren lesiones incipientes y se tratan antes que progresen a cáncer. Sin embargo, no encontraron data suficiente que respaldara esta hipótesis.

El mecanismo exacto asociado al aclaramiento del VPH tampoco está bien conocido. Se han hecho estudios In vitro donde se ha observado la respuesta de keratinocitos infectados que producen tanto células “Natural Killers” como citoquinas proinflamatorias que generan un reclutamiento y coordinación celular que produce el aclaramiento del patógeno. Se presume que esta respuesta inmunológica ocurre de días a semanas posterior a la infección, revirtiéndose subsecuentemente al darse la eliminación del virus de forma exitosa, evitando así las secuelas toxicas que dañarían el tejido sano. Sin embargo, la determinación de los mecanismos inmunológicos in vivo es difícil y compleja, y esta pobremente definida.

CONCLUSIONES

Las asociaciones encontradas en los estudios más recientes, sugieren que los DIU no modifican la prevalencia de la infección por VPH, pero si su progresión a cáncer cervical.

Las conclusiones que arrojan estos estudios, refuerzan la seguridad y los beneficios que estos dispositivos aportan a la población femenina, no solo como método anticonceptivo sino como factor protector tanto contra en cáncer de endometrio como el cáncer cervical Tanto el mecanismo de acción de los DIU sobre el aclaramiento del VPH de la mucosa cervical, como el mecanismo de aclaramiento natural del sistema inmune

están poco establecidos. Sin embargo, estos estudios parecen indicar que el DIU se comporta como un potenciador de la respuesta innata del sistema inmune. Es necesario realizar más estudios con el fin de determinar el “camino inmunológico” común entre estos dos fenómenos, que podrían resultar en nuevos tratamientos dirigidos a detener la carcinogénesis cervical causada por el VPH.

BIBLIOGRAFIA

1. Agarwal K, Sharma U, Acharya V. (2004) Microbial and cytopathological study of intrauterine contraceptive device users. *Indian J Med Sci.* 58 (9):394-99. En línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470281>
2. Averbach S. et al. (2017). The effect of intrauterine devices on acquisition and clearance of human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 216:386.e1-5. En línea: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1053>
3. Brebi P. et al. (2013) Infección por el virus del papiloma humano en el hombre y su relación con el cáncer: estado actual y prospectivas. *Rev Int Androl.*;11(1):25-30. En línea: <http://dx.doi.org/10.1016/j.androl.2012.09.001>
4. Castellsagué X. et al. (2011) Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 12(11):1023-31. En línea: DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70223-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70223-6)
5. Cortés-Alaguero C. et al. (2017). Do clinical data and human papilloma virus genotype influence spontaneous regression in grade I cervical intraepithelial neoplasia?. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2017; 18: 1-8. En Línea: DOI: 10.4274/jtgg.2016.0138
6. DeCherney A. 2014. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstetricos. Mexico DF. McGRAW-HILL.
7. Engineer AD, Misra JS, Tandon P. (1981) Long-term cytologic studies of copper-IUD users. *Acta Cytol.* 25 (5):550-56. En línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6945020>
8. Ganacharya S, Bhattoa HP, Batár I. (2006). Pre-malignant and malignant cervical pathologies among inert and copper-bearing intrauterine contraceptive device users: a 10-year follow-up study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.*11(2):89-97. En Línea: DOI: 10.1080/13625180500539513
9. Lassise DL. et al (1991). Invasive cervical cancer and intrauterine device use. *Int J Epidemiol.* 20(4):865-70. En Línea: <https://doi.org/10.1093/ije/20.4.865>
10. Misra JS, et al. (1991) Cervical carcinogenesis and contraception. *Diagn Cytopahtol.* 7(4): 55056. En línea: DOI: 10.1002/dc.2840070405
11. Moschos E, Twickler DM. (2011). Intrauterine devices in early pregnancy: findings on ultrasound and clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 204:427.e1-6. En línea: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.058>
12. Mulcahy N. (2011). IUDs Reduce Risk for Cervical Cancer. *Medscape Medical News.* En línea: <http://www.medscape.com/viewarticle/749595>
13. OMS. (2015) Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervico-uterino. Nota descriptiva N°380. Centro de prensa. En línea: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>

14. Petry KU. (2011). Loops in the natural history of cervical cancer. *The Lancet Oncology*. 12(11):986. En Línea: DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70255-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70255-8)
15. Schiffman M. et al. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 370(9590):890907. En Línea: doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003
16. Scott, M. E. et al. (2013). Cervical Cytokines and Clearance of Incident Human Papillomavirus Infection: Hawaii HPV Cohort Study. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 133(5), 1187–1196. <http://doi.org/10.1002/ijc.28119>
17. Trottier H, Franco E. (2006). Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care*. 12 17 Suppl:S462-72. En línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17203990>.

Recepción: 1 Octubre de 2017

Aprobación: 10 Octubre de 2017