

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **48**

Número
Number **2**

Marzo-Abril
March-April **2005**

Artículo:

Nueva técnica colposcópica para la prevención del cáncer cervicouterino

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Artículo original

Nueva técnica colposcópica para la prevención del cáncer cervicouterino

Arturo Aroch Calderón,¹ Joel Gerardo Díaz Sánchez,^{2,3} José Gerardo Zertuche Ouani,^{3,4} Gabriela B Ohara⁵

¹ Departamento de Salud Pública.

² Laboratorio de Parasitología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina UNAM.

³ Aequorea Research LLC, Canyon Lake Texas, 78133 USA.

⁴ Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad La Salle.

⁵ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad La Salle.

Resumen

El cáncer cervicouterino es uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres. Se estima la cifra de 500,000 casos diagnosticados por año en el mundo y México tiene una de las más altas incidencias. 50 casos por 100,000 mujeres. La alta incidencia de esta enfermedad refleja la falta de eficiencia de los programas de detección oportuna. Desde los años 90 a la fecha ha habido innovaciones a los métodos de diagnóstico, dentro de ellos la espectroscopía de fluorescencia, mejoras en las técnicas de citología exfoliativa así como pruebas de biología molecular. Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) producidas por el virus del papiloma humano frecuentemente no son diagnosticadas a satisfacción con las técnicas usuales. En muchos consultorios la falta de un equipo óptimo así como de una prueba sencilla para el diagnóstico de esta enfermedad han hecho que los ginecólogos recurran a las pruebas de laboratorio con graves demoras consecuencia de los tiempos de espera. El propósito de este artículo es la presentación de una nueva técnica colposcópica: el colposcopio de luz actínica. El nuevo instrumento es específico para el diagnóstico de las neoplasias intraepiteliales cervicales. Esta nueva técnica colposcópica puede ser usada en los programas de detección temprana del cáncer cervicouterino, con buenos resultados obtenidos en el mismo momento de que el procedimiento es efectuado. Los resultados comparativos de este estudio en 106 mujeres, los falsos positivos alcanzaron el 3% y los falsos negativos el 13%, inferiores a los de la colposcopia "clásica" con rangos que van del 4 a 33% para los falsos positivos y del 40 al 62% para los falsos negativos. En un futuro próximo esperamos que el colposcopio de luz actínica tenga un dispositivo para fototerapia dinámica (PDT) teniendo así dos funciones: diagnóstico y tratamiento en el mismo momento de que la detección es efectuada.

Palabras clave: Colposcopia, luz actínica, virus del papiloma humano, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino.

Summary

Uterine cervical cancer is one of the most common tumors in women. An estimated 500,000 cases of invasive cancer are diagnosed worldwide each year. Mexico has a high incidence rate 50 cases per 100,000 women. The high incidence reflect the deficiency of early detection programs used. From 1990 to nowadays a plethora of new diagnostic methods have been tried, including fluorescence spectroscopy, improvements in the cytological techniques, as well as molecular biological tests. Cervical intraepithelial neoplasias (CIN) induced by the Human Papilloma Virus (HPV) frequently are not diagnosed by means of the usual techniques. In many medical consulting offices the lack of optimal equipment and of a simple test to diagnose this disease force gynecologists to use laboratory tests that need long waiting time. The aim of this document is the introduction of a new colposcopic system knowns as: actinic light colposcopy that solves the above problems. The new instrument is specifically for diagnose the cervical intraepithelial neoplasia. And its results are obtained at the same moment that the procedure is performed. Comparative results in this study with 106 women shows rates of false-positives 3% and False-negatives 13%, against the rates of "classical colposcopy" with ranges from 4 to 33% false-positive and 40 to 62% false-negatives. Also it is expected that the actinic light will be enhanced with a dispositivo for a photodynamic therapy (PDT), so diagnosis and treatment will be accomplished at the same moment that the detections.

Key words: Colposcopy, actinic light colposcopy, human papilloma virus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

Introducción

La incidencia creciente de las enfermedades de transmisión sexual a escala mundial debidas al virus del papiloma

humano (VPH) se encuentra relacionada de manera muy estrecha con el aumento de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NICs) y cáncer cervicouterino (CaCu).

En la tarea para la detección y control de las NICs el ginecólogo debe recurrir a pruebas de laboratorio lo que ocasiona la tardanza y tal vez el aumento de expectativas negativas en la paciente además de elevación de los costos.

El Papanicolaou desde la mitad del siglo pasado ha ayudado a prevenir el cáncer cervicouterino a nivel mundial, pero su confiabilidad no es la que sería deseable.¹ A veces es necesario el uso de recursos más sofisticados como la espectroscopia de fluorescencia o la reacción en cadena de polimera (PCR) con los consecuentes tiempos de espera y costos elevados.²

En el consultorio no es fácil diagnosticar las NICs por carecer de procedimientos, equipos y pruebas que faciliten de forma sencilla un diagnóstico confiable. Por esta razón, fueron revisados más de 4,000 artículos sobre técnicas de detección y se recurrió al uso de un fluorocromo específico con espectros de banda luminosa muy exactos y una buena fuente de luz, y se han estudiado 106 pacientes. Se considera importante declarar que en el diseño y construcción de este colposcopio siempre fueron respetados los principios ópticos de estereoscopia enunciados por Hinselmann.³ Aunque este nuevo colposcopio no tiene que ver con las bandas de longitud de radiación actínica se le denominó “Colposcopia de Luz Actínica” para diferenciarlo de los demás colposcopios y porque los oftalmólogos para visualizar las lesiones de la córnea usan una lámpara que comúnmente le llaman de “Luz Actínica” misma que posee un filtro de cobalto. Es una técnica confiable, poco costosa y rápida de aplicar que no tensa a la paciente con la espera de los resultados, por lo que parece ideal para los programas de control de la salud reproductiva y también para el uso rutinario del ginecólogo a nivel público o privado.

Virus del papiloma humano

El género viral *Papilloma* perteneciente a la familia Papovaviridae es muy amplio, son virus de DNA que infectan muchas especies de animales, incluyendo al hombre. Existen más de 100 tipos y al menos 30 de ellos pueden infectar el tracto genital femenino bajo. Se llama virus del papiloma porque puede causar verrugas o papilomas. El interés por estos virus ha ido en aumento gradualmente a partir de 1970 cuando por vez primera se les atribuye una participación en la etiología del cáncer cervicouterino (CaCu).

Algunos de estos virus son de tipo benigno llamados de “bajo riesgo” (tipos 6 y 11 principalmente) causan verrugas genitales o condilomas pero hay otros oncogénicos o malignos conocidos como de “alto riesgo” (tipos 16, 18, 30,

31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 principalmente).⁴ El VHP viral de alto riesgo más común en México y América Central, ha sido el VPH 16, encontrado hasta en el 50% de los casos.⁵ Se considera al VPH como el factor de riesgo más importante para la neoplasia intraepitelial cervical que puede ser causa del cáncer.

Cáncer cervicouterino

El cáncer cervicouterino es común entre los cánceres de la mujer; se estima una cifra de 500,000 casos por año a escala mundial, pero cerca del 80% se presentan en los países en vías de desarrollo, de los que fallecen alrededor de 200,000. En los Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de CaCu por 100,000 mujeres está calculada en 8 y para Israel en 4.2, mientras que para Perú y México se dan cifras de 54.6 y 50 casos, respectivamente. Entre la mortalidad por neoplasias en la población femenina de México el cáncer cervicouterino ocupa la primera posición, con 12 a 16 fallecimientos al día, pues en el año 2000 fueron registradas 4,604 defunciones según la Secretaría de Salud.^{1,5,6}

El cáncer cervicouterino inicia con cambios en las células del tejido epitelial del cérvix, que de manera gradual se van convirtiendo en células anormales llamadas coilocitos y disqueratocitos, que se tiñen diferente por la presencia de queratina; su presencia es indicador de infección por VPH y se conoce con el término de displasia o neoplasia intraepitelial cervical.⁷

El avance de la ciencia y tecnología desde el siglo pasado a la fecha han permitido disminuir la ventana epidemiológica, periodo entre el inicio de la presencia del agente etiológico —VPH en este caso— y la aparición de la enfermedad. Las detalladas observaciones realizadas durante un largo periodo de tiempo demostraron que el cáncer cervical no aparece espontáneamente como una lesión de “novo solitaria”, y que el epitelio cervical es un tejido que está constantemente experimentando cambios predecibles tanto en estado de salud como de enfermedad.

Existen tres rutas importantes de avance para el diagnóstico de la enfermedad: modificaciones a las técnicas citológicas, diversas pruebas de biología molecular, la digitalización de las imágenes y la espectroscopia de fluorescencia.⁸ Sin embargo, el método diagnóstico más ampliamente usado hasta la fecha ha sido la citología exfoliativa mediante tinción de Papanicolaou. La toma de biopsia dirigida mediante colposcopia sigue siendo catalogada la prueba “estándar de oro”.^{9,10}

Colposcopia

El colposcopio fue inventado en Alemania en 1925 por el médico Hans Hinselmann que, insatisfecho con los medios de exploración entonces empleados y tratando de descubrir

las formas iniciales de la enfermedad combinó poderosa fuente de luz con aumento estereoscópico para mejorar la observación del cérvix.³

El instrumento que se utiliza para realizar una colposcopia, aumenta el tamaño de la imagen como microscopio estereoscópico, aprovecha la ventaja de la visión con ambos ojos que dan imágenes tridimensionales, mediante dos lentes separadas, formando un ángulo similar al que se forma entre los ejes de los ojos (entre 7 a 12 grados) lo que da dos imágenes diferentes, una para cada ojo, y la percepción en tres dimensiones.

Técnica y procedimiento colposcópico

La técnica colposcópica consiste en insertar un espejo vaginal con la paciente en posición ginecológica y colocar el colposcopio a unos centímetros (de 20 a 40 cm) del introito vaginal por lo que el instrumento nunca toca a la mujer. Enfocando delicadamente el aparato se realiza la observación del tejido del tracto genital femenino bajo, su morfología y sus patrones vasculares mediante la técnica del ácido acético y la prueba de Schiller. Actualmente los colposcopios pueden registrar las imágenes con cámaras fotográficas, cámaras de video o bien enviar ésta a una computadora mediante una cámara digital obteniendo el diagnóstico por escrito para almacenarse en el expediente clínico. En 1928 se introdujo la prueba del yodo por Schiller, que mejora la observación. Otra mejora al colposcopio desde el punto de vista de la óptica fue la introducción del filtro verde en 1939 efectuado por Kraatz en Alemania para evaluar los patrones vasculares del tejido cervical.¹¹

Prueba del ácido acético

La aplicación del ácido acético cuando el tejido de las mucosas está afectado por VPH produce una coagulación de las proteínas, la queratina intracelular, que hace al tejido menos transparente aproximadamente en 40 segundos. Al blanqueo que aparece en estos epitelios enfermos se le llama aceitoblanco, entre más queratinizado esté, más blanqueo se verá. El colposcopista toma en cuenta el grado de blanqueo, el tamaño y la forma de los bordes de la lesión así como el patrón que califica en grados de severidad, llamado índice colposcópico.

Prueba de Schiller

La prueba de Schiller o prueba del yodo consiste en la aplicación de una solución de lugol en el epitelio: las células sanas captan el glucógeno de esta solución tiñéndose de color café, mientras las infectadas con VPH están incapacitadas de tomar este colorante.

Índices colposcópicos

A los grados de los signos patológicos de las neoplasias observados mediante la colposcopia se les llama índices colposcópicos.¹² Existen diversas opiniones entre los colposcopistas de acuerdo a su experiencia sobre cuál esquema usar. En el esquema de Reid se estudia el espesor, color, contorno y atipia vascular, usa la prueba del ácido acético y la prueba del yodo; actualmente se han efectuado algunas modificaciones y se llama “Esquema de Reid Modificado”. El esquema de Coppleson para determinar el grado de neoplasia se basa en la reacción ácido acético.^{9-12,13}

Colposcopia “clásica” y de luz actínica

Una de las limitaciones de la colposcopia “clásica” es el grado de confiabilidad, los falsos positivos fluctúan entre 4 a 33% y los falsos negativos entre el 40 al 62%, fluctuación debida a la interpretación del propio observador.¹⁰ Hay una buena cantidad de matices de los colores que las diferencias pueden llegar a ser imperceptibles. Otro factor que influye para limitar al observador es que no existe un estándar en cuanto a la técnica de iluminación requerida, algunas fuentes de iluminación de los colposcopios son de xenón, otras de halógeno y otras aún de tungsteno dando como resultado colores con diferente brillo, mayor o menor contraste, más o menos saturados, si se suma a la falta de uniformidad de intensidad luminosa las imágenes harán variar la calidad o nitidez de lo observado¹⁴ y se dificulta el diagnóstico.

De acuerdo a nuestros estudios el colposcopio de luz actínica presenta hasta un 3% de falsos positivos y un 13% de falsos negativos, diferencia que se debe a la calidad de la imagen del colposcopio de luz actínica; este procedimiento mejora la diferenciación de contrastes de la imagen al existir un fondo oscuro o negro, con lesiones sobrepuertas en tonalidades verdes.

Colposcopio de luz actínica

El colposcopio de luz actínica, es específico para ver las neoplasias, utiliza los conocimientos de la óptica de la microscopía de fluorescencia con iluminación episcópica, es decir, con luz incidente sobre el plano focal observado; usa colorantes especiales para fluorescencia llamados fluorocromos que permiten de manera específica teñir las partes de las células en los tejidos que se desea, dando como resultado una imagen con alta resolución que es captada mediante sistemas de filtros específicos resaltando así la imagen en un fondo oscuro (Ley de Stokes-Adams).¹⁶

El nuevo sistema cuenta con una fuente de iluminación similar a la llamada por los microscopistas, de tipo Kohler en la cual el filamento se enfoca al infinito en el plano de obser-



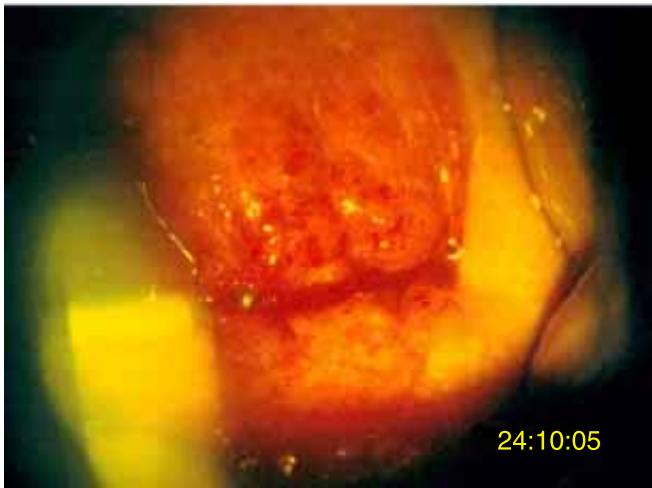


Figura 1.

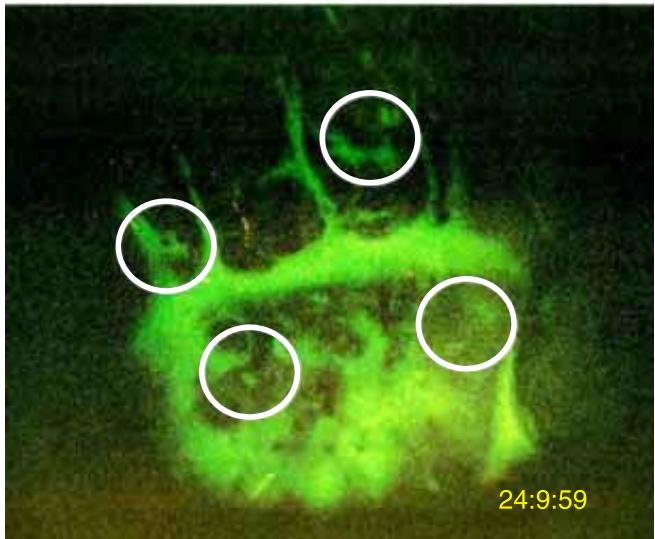


Figura 2.

vación, lo que provoca que los diferentes matices aumenten el contraste y color, y den una imagen de mayor calidad.

Técnica del colposcopio de luz actínica. En las zonas de tejido enfermo en las que el ácido acético actúa y que mediante colposcopia tradicional da un blanco casi transparente, en colposcopia de luz actínica resaltan más con un color verde sobre un fondo oscuro. Un agente mordente como el ácido acético facilita la unión del fluorocromo al tejido infectado y lesionado por el VPH.

La modificación a la técnica del ácido acético permite por varias razones visualizar de mejor manera las neoplasias. Una de ellas es la absorción del ácido acético con el fluorocromo y otra por la adsorción del DNA al fluorocromo de las células

neoplásicas debido a que se encuentra en mayor proporción que en las células sanas.

Caso clínico: Paciente de 40 años, eumenorreica, IVSA: 20, MPF: hormonales inyectables por 15 años, G: 6, P: 5, A: 1, citología exfoliativa NIC II, Papanicolaou clase III, biopsia: fragmentos con hiperplasia de la basal y coilocitos, Dx. de biopsia: Lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado. En la figura 1 la prueba del ácido acético es casi transparente, en la figura 2 se muestran los sitios donde se tomó la biopsia, en esta imagen también aparece brillante el moco cervical residual debido a que éste contiene restos celulares.

Presentación del aparato

El sistema está registrado en la oficina de la propiedad industrial conforme al tratado internacional en materia de patentes PCT, pues este aparato tiene características especiales y únicas así como ventajas competitivas:

1. Portátil, ergonómico, de fácil manejo
2. Fuente de luz de baja intensidad de calor evitando el calentamiento del cabezal.
3. Trabaja como colposcopio común, y como colposcopio de luz actínica con banda espectral de luz con longitud de onda específica para el fluorocromo específico para la detección de las NICs.
4. Los resultados son obtenidos al mismo momento de realizar el procedimiento, y en el propio lugar donde se practique.
5. El periodo de incertidumbre se evita con este procedimiento, ya que a la paciente se le puede informar el padecimiento que padece y qué tratamiento se seguirá.
6. Baja los costos de los estudios y procedimientos.

Agradecimientos

A todas las pacientes que fueron examinadas, en virtud de ser un proyecto multidisciplinario damos las gracias a todas las personas que nos brindaron su apoyo especialmente al Dr. Jorge Tay Zavala y su equipo de colaboradores, Dr. Raúl Castillo Jiménez, Dr. Homero Lozano Duarte, Dr. Ruperto Pérez-Muñoz e Ing. Richard Melo Pachón, asimismo a los estudiantes de la carrera de Ingeniería Electrónica del Instituto Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México (ITESM-CCM) a cargo del destacado investigador Dr. Guillermo Alfonso Parra, director del Centro de Investigación en Telecomunicaciones y Tecnología de la Información (CITTI).

Referencias

1. Flores Y, Shah K, Lazcano E et al. Desing and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. Salud Publica Mex 2002; 44: 335-344.

2. Hernández P, Lazcano E. Análisis costo-beneficio del programa de detección oportuna del cáncer cervicouterino. *Salud Pública Mex* 1997; 39: 379-87.
3. Bugharth E. Colposcopy cervical pathology textbook and atlas, Stuttgart, New York Thieme-Stratton, 1984; Cap I: 4-6.
4. Tay J. Microbiología y parasitología médicas, 3era Edición Méndez Editores 2003: 395-406.
5. Berumen J, Ordoñez RM, Lazcano E et al. Asian-American variants of human papilloma virus 16 and risk for cervical cancer: a case control study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(17): 1325-1330.
6. Soler ME, Blumenthal P. New technologies in cervical cancer precursor detection. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 460-465.
7. Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell. *Mod Pathol* 2000; 13(3): 243-51.
8. Follen M, Scott B, Ramanujan N et al. Fluorescence spectroscopy for diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obst Gyn* 1999; 93(3): 462-470.
9. Jones W. Prospective evaluation of colposcopic features in predicting cervical intraepithelial neoplasia: Degree of acetowithe change most important. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(7): 460-461.
10. Burke L, Niloff J, Kobelin M. Identification of squamos intraepithelial lesions: Fluorescence of cervical tissue during Colposcopy, *Jour Low Gen Tract Dis* 1999; 3(3): 159-162.
11. Wright C. Contemporary colposcopy. *Obstet Gyn Clin Nor Am* 1993; 20(1): 1-12.
12. González JL, Rodríguez JD, Méndez J et al. The combined colposcopic index as diagnostic method in human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61(3): 72-5.
13. Wright C. Contemporary colposcopy. *Obstet Gyn Clin Nor Am* 1993; 20(1): 142-149.
14. Daron G, Willner MA, James J. Colscopes: A critical review. *J Fam Pract* 1991; 33(5): 505-515.
15. Dexeu S, Carraach M, Dexeu D. The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(4): 269-77.
16. Delly JG. Photography through the microscope, fluorescence photomicrography. Eastman Kodak Co. 1980: 78-79.
17. Keefe A, Chahine E. Fluorescence detection of cervical intraepithelial neoplasia for photodynamic therapy with the topical agents 5-aminolevulinic acid and benzoporphyrin-derivate monoacid ring. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6): 1164-69.
18. Ichimura H, Yamaguchi S, Kojima A, Tanaka T. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol* 2003; 8(5): 322-5.