

# Artículo original

## Tabaquismo y atipias celulares cérvico-vaginales

### *Smoking and Atypia Cervix-Vaginal Cell*

### *Tabagismo e atipias celulares cervicovaginales*

José Antonio Sánchez-Hernández,\* Carlos Vladimir García-Amaya,\*\* Guillermo Muñoz-Zurita\*\*

#### Resumen

**Objetivo:** identificar la correlación entre tabaquismo y atipias celulares cérvico-vaginales. **Métodos:** se realizó citología exfoliativa cérvico-vaginal (papanicolaou) a 807 pacientes en el Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla en el periodo comprendido entre marzo de 2011 y marzo de 2016, también se realizó interrogatorio ginecológico y se cuestionó sobre el hábito de fumar. **Resultados:** de las 807 pacientes, 178 dieron positivo a tabaquismo, se reportaron algunas atipias celulares en sus resultados de citología. Se realizó una razón de momios dando como resultado 1.9 y probabilidad de 65% en fumadoras con atipias celulares tipos LIEBG y LIEAG. **Conclusión:** esta toxicomanía es un factor predisponente en la aparición de atipias celulares cérvico-vaginales, debido a la gran cantidad de sustancias tóxicas y carcinogénicas que contiene el cigarro.

#### Summary

**Objective:** to identify the correlation between smoking and atypia cervix-vaginal cells. **Methods:** it was performed an exfoliative cytology cervix-vaginal (PAP) to 807 patients in the Laboratory of Cellular Biology of the Faculty of Medicine of the University Autonomous of Puebla between March of 2011 and March of 2016. It was also conducted gynecological interrogation and on the habit of smoking. **Results:** of the 807 patients, 178 gave positive to smoking, some atypia cells were reported in the Cytology results. A reason of odds was made giving as result 1.9 and probability of 65% in smokers with atypia cell types LIEBG and LIEAG. **Conclusion:** this drug addiction is a predisposing factor in the emergence of atypia cervix-vaginal cells, due to the large amount of toxic chemicals and carcinogens contained in cigarette.

Sugerencia de citación: Sánchez-Hernández JA, García-Amaya CV, Muñoz-Zurita G. Tabaquismo y atipias celulares cervicovaginales. Aten Fam. 2017;24(1):3-7.

**Palabras clave:** tabaquismo, atipias celulares, papanicolaou

**Key words:** smoking, cellular atypia, pap

**Palavras chave:** tabagismo, atipias celulares, papanicolaou

Recibido: 21/9/16

Aceptado: 10/11/16

\*Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (FMBUAP), México. \*\*Departamento de Evaluación, FMBUAP

Correspondencia: José A. Sánchez-Hernández drjash@msn.com

## Resumo

**Objetivo:** identificar a correlação entre tabagismo e atipia celular cérvico-vaginal. **Métodos:** citología cervical esfoliativa (papanicolau) foi realizada em 807 pacientes no Laboratório de Biologia Celular da Faculdade de Medicina da Universidade Autônoma de Puebla, no período entre março de 2011 e março de 2016. Foi também realizado um exame ginecológica e questionado sobre o tabagismo. **Resultados:** dos 807 pacientes, 178 testaram positivo para tabagismo, reportaram-se algumas atipias celulares nos resultados de citología. Foi realizada odds ratio resultando probabilidade de 1.9 e 65% em fumantes com atipia celular dos tipos de LSIL e HSIL. **Conclusões:** observou-se aumento percentual em atipia celular em pacientes fumantes em contraste com não-fumantes, no entanto, uma vez que o número de pacientes não é representativo da odds ratio foi utilizado o teste estatístico, isso denota que existia relação entre o consumo de tabaco e a presença de atipia celular. Esta toxicodpendência é um fator predisponente para o desenvolvimento de atipia celular cervical e vaginal, devido à grande quantidade de substâncias tóxicas e cancerígenas contendo o charuto.

## Introducción

Las atipias celulares cérvico-vaginales (ACCV) se definen como alteraciones tanto en la morfología (que afectan el tamaño, forma y núcleo de la célula), como de los procesos fisiológicos, principalmente mitóticos y de madurez. Se ha observado que estas atipias celulares tienen un ciclo gradual y son precursoras de cáncer cérvico-uterino (CaCu); sin embargo, su evolución no es rápida, ya que pueden existir durante años en una fase reversible de la enfermedad.<sup>1-5</sup> El

CaCu es el segundo cáncer más común entre las mujeres de todo el mundo con 2.3 millones de casos diagnosticados; cada año cerca de 9 millones de mujeres lo desarrollan, de ellas 80% vive en países en vías de desarrollo. En México, anualmente hay 23 mil nuevas pacientes y se registran 12 muertes diarias debido a este cáncer, por lo cual representa uno de los principales problemas de salud pública.

En México, las diferencias en la atención médica de este problema y sus consecuencias e impacto en la salud se ven reflejados en las estadísticas de años de vida perdidos por muerte prematura y pérdida en la calidad de vida por discapacidad, por lo que se deben llevar a cabo acciones específicas en el primer nivel de atención de manera sistematizada para el diagnóstico temprano y la referencia oportuna, lo que contribuirá a mejorar la calidad vida.<sup>3,5-8</sup> El factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer anogenital y responsable de aproximadamente 95% del CaCu es la infección por el virus del papiloma humano (VPH); esta es una de las enfermedades de transmisión sexual más común en todo el mundo, con una prevalencia de hasta 80% de mujeres que se infectan en algún momento de su vida; sin embargo, la infección por sí sola no es suficiente para el desarrollo del cáncer y la atención está focalizada en identificar los cofactores que modulan esta progresión; además el VPH, no solo ha sido asociado a cáncer sino a estados premalignos; se ha detectado ADN de serotipos de VPH de alto riesgo en resultados citológicos con presencia de atipias, observándose que estas lesiones progresan con mayor rapidez.<sup>1,2,5,9-14</sup> La persistencia de la infección por VPH es necesaria para el desarrollo de las lesiones precursoras de CaCu; los factores inmunológicos tienden a ser de gran im-

portancia en el establecimiento de dicha persistencia debido a que los cánceres relacionados con el VPH son, en última instancia, provocados por la incapacidad del huésped para eliminar la infección viral.<sup>5,10,15</sup> Por sí sola, la infección del VPH genera alteraciones celulares, presenta grandes halos perinucleares, zonas claras, asociadas a membrana nuclear irregular; ocasiona también un aumento de la relación núcleo/citoplasma, con hiperromatismo, así como fenómenos de bi y multinucleación, y se asocia con disqueratosis y escamas enucleadas de hiperqueratosis, conocidas como coilocitos o coilocitosis atípica. Los VPH de alto riesgo presentan proteínas oncogénicas como E6 y E7, éstas se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores p53 y Rb, respectivamente, degradándolas e inutilizándolas funcionalmente. Esta interacción en células proliferativas, como son las del cuello uterino y especialmente de la zona de unión escamo-cilíndrica con un epitelio inestable, impide la correcta reparación del ADN, conduce a una inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de desarrollar mutaciones específicas y esenciales para la progresión a cáncer invasor.<sup>1,5,16,17</sup>

Por otro lado, el tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para muerte prematura tanto en mujeres como en hombres, cerca de 20% de la población mundial consume cigarrillos, de la cual 200 millones son mujeres y la prevalencia en este sector ha ido en aumento por lo menos 10% en más de la mitad de los países del mundo. Cada año mueren aproximadamente entre cinco y seis millones de personas a consecuencia del tabaco, 80% de ellas proveniente de países de bajos y medianos ingresos; en México, existen más de 16 millones de

fumadores de los cuales una tercera parte son mujeres. El tabaquismo está fuertemente asociado a cáncer pulmonar, bronquial, de lengua, nasofaríngeo, bucal, orofaríngeo, laríngeo, de esófago, riñón, páncreas, estómago, vejiga, pelvis renal, hígado, cérvix y vaginal.<sup>8,18-23</sup> Se ha observado que las pacientes fumadoras con infección por VPH son mucho más propensas a presentar atipias celulares o desarrollar CaCu, esta relación es más evidente en aquellas mujeres con vida sexual activa. Recientemente han surgido datos epidemiológicos que relacionan el hábito de fumar con la adquisición y persistencia de infecciones por VPH de alto riesgo.<sup>11,17,23</sup> En el humo del cigarro se han detectado más de 4 000 sustancias químicas que pueden causar cáncer o daños celulares, de éstas 15 carcinógenos han sido bien detectados: benzo[a]pirenodiol epóxido (BPDE), hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), N-nitrosaminas, aminas aromáticas, aldehídos (formaldehídos y acetaldehídos), isopreno, compuestos fenólicos (catecol y el ácido cafeico), hidrocarburos volátiles (1,3-butadieno), cloruro de vinilo, óxido de etileno, diversos metales, el radionucleido polonio 210, arsénico, cadmio, DDT, disulfuro de potasio y cientos de otros compuestos, estos carcinógenos alteran las vías centrales generando mutaciones celulares. Además, se estima que alrededor de 10<sup>17</sup> moléculas oxidantes están presentes en cada bocanada de humo de los cigarrillos. Fumar genera un estado subsecuente de estrés oxidativo, debido a la formación de productos de la peroxidación de lípidos en la circulación sanguínea, tales como hidroperóxidos de lípidos (LOOH), así como los aniones radicales de superóxido (SAR).<sup>3,19,20,23,24</sup> Es probable que los efectos del tabaquismo en las enfermedades cervicales se atribuyan a los potentes carcinógenos del tabaco presentes en altas concentraciones en el moco cervical de mujeres fumadoras. Estudios bioquímicos demostraron que tanto N<sup>2</sup>-Nitrosornicotina (NNN), N-nitrosaminas 4-(methylnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) y PAH pueden encontrarse en el cérvix humano. Los aductos de ADN derivado del BPDE y otros compuestos hidrofóbicos han sido detectados en tejido cervical de fumadoras, por lo tanto, estos compuestos podrían contribuir a la etiología de cáncer de cérvix en ellas, en combinación con el VPH.<sup>17,23</sup> Estudios recientes han asociado a las fumadoras con la presencia de lesiones precursoras de cáncer, sin embargo, aún no es del todo clara la asociación del tabaquismo con la presencia de atipias celulares y la coinfección con el VPH en el desarrollo de CaCu, así como la intervención del sistema inmune en desarrollo de estas lesiones.<sup>10,17</sup> La finalidad de la presente investigación fue observar la correlación existente entre el consumo del tabaco y la aparición de atipias celulares.

**Métodos**

Se realizó citología exfoliativa cérvico-vaginal (papanicolaou) a población abierta a todas las pacientes que acudieron al programa de Detección Oportuna de Cáncer (DOC) del Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (FMBUAP), periodo comprendido entre marzo de 2011 y marzo de 2016. Fueron incluidas en el estudio mujeres con vida sexual, que no estuvieran menstruando en el momento de la toma; se les realizó un interrogatorio ginecológico y en aquellas pacientes con antecedentes de tabaquismo se procedió a calcular su índice tabáquico (IT) mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{cigarros al día}) \times (\text{años fumando})}{20} = \text{paquetes por año}$$

En el caso de las muestras celulares, fueron fijadas y teñidas con el tren de tinción papanicolaou modificado. Su montaje fue realizado con resina sintética y se observaron bajo el microscopio para su citodiagnóstico.

**Resultados**

El estudio comprendió 807 muestras de pacientes de las cuales 629 (77.9%) negaron fumar y 178 (21.1%) fumaban, se manejó como criterio de exclusión fumadoras ocasionales. De las 178 pacientes fumadoras se procedió a calcular su IT, los resultados se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes fumadoras con su respectivo IT**

Número de pacientes (%) N=178	Índice tabáquico (IT)
148 (83.1%)	Grado leve de tabaquismo
20 (11.3%)	Grado moderado de tabaquismo
10 (5.6%)	Grado intenso de tabaquismo

Cabe mencionar que de las 629 mujeres que negaron el antecedente de tabaquismo 3.6% (23 pacientes) presentó en su citología ACCV de diversos grados. Respecto a las mujeres fumadoras y de acuerdo con el sistema de Bethesda, usado para reportar el resultado de las citologías, las ACCV se contemplan desde el ASCUS o AGUS (atipia de células escamosas de significado indeterminado por sus siglas en inglés), en esta investigación no se determinó ningún caso; nueve (5%) casos presentaron LIEBG (lesión intraepitelial de bajo grado); tres pacientes (1.68%) presentaron LIEAG (lesión intraepitelial de alto grado) y no

**Sánchez-Hernández JA y cols.**

se determinó ningún caso con CaCu; por lo que del total de pacientes fumadoras, 12 (6.7%) tuvieron algún grado de ACCV, mientras que en el caso de pacientes no fumadoras, 23 (3.6%) presentaron atipias celulares (tabla 2).

**Tabla 2. Resultados de las citologías, de acuerdo con el sistema de Bethesda entre pacientes fumadoras y no fumadoras**

Resultado (clasificación de Bethesda)	Fumadoras	No fumadoras
Negativo	17 (9.5%)	70 (11.1%)
Cambios reactivos	149 (83.7%)	536 (85.2%)
ASCUS-ASGUS	0	0
LIEBG	9 (5%)	22 (3.4%)
LIEAG	3 (1.68%)	1 (0.15%)
Cáncer invasor	0	0
Total	178	629

La figura 1 muestra células superficiales cianófilas (azules) y eocinófilas (rosas) normales, algunas con gránulos de glucógeno, se observan también algunos leucocitos; las células provienen del epitelio cervical de paciente sin el hábito de fumar. En contraste, las células de la figura 2 provienen del cérvix de una paciente fumadora consuetudinaria, nótese el pleomorfismo nuclear y celular, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, cromatina irregularmente distribuida, algunas células con metaplasia escamosa (cuadrante inferior derecho) y cierto grado de perversión del apetito tintorial; las características anteriores son propias de LIEAG según el sistema de Bethesda. Cabe aclarar que todas las muestras celulares fueron teñidas con el mismo tren de tinción y al mismo tiempo en las canastillas.



Figura 1. Frotis normal en paciente no fumadora

Microfotografías tomadas con objetivo seco fuerte 40X, microscopio Zeiss e iluminación Kohler

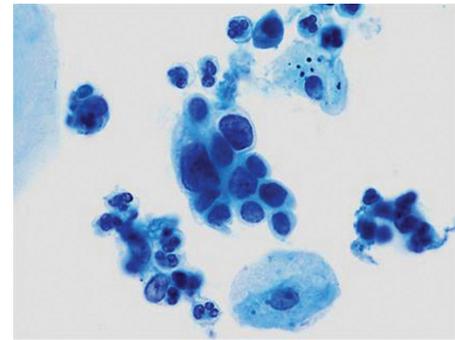


Figura 2. LIEAG de paciente fumadora

Tomando en consideración los valores anteriores se procedió a calcular una razón de momios (RM) cuyo resultado fue de 1.90 con una probabilidad de 65% para la presencia de atipias celulares en fumadoras. Su riesgo relativo fue de 1.5813 (158.13%) más de presentar ACCV para las pacientes que fuman y un riesgo relativo de 0.6325 (63.25%) que para aquellas pacientes que desarrollaron ACCV y no fuman.

**Discusión**

Los productos de la combustión del tabaco no solo se depositan en los pulmones, lo hacen por todo el organismo y el cérvix uterino no es la excepción ya que afecta a sus células; las atipias celulares se cuantificaron a partir de LIEBG en el sistema de Bethesda y de acuerdo con estos resultados las pacientes que más presentaron algún tipo de atipia (porcentualmente hablando) fueron las fumadoras, probablemente los productos de la combustión del tabaco influyeron en el presente resultado.

Aún no están claros muchos de los factores relacionados con el desarrollo de atipias celulares, así como de los metabolitos derivados del consumo del cigarro, sin embargo, los estudios que demuestran la presencia de sustancias tóxicas y carcinogénicas en el moco cervical, pueden sugerir que los resultados encontrados en este estudio descriptivo tienen una base y son susceptibles a investigaciones más profundas.<sup>10,21</sup> Hacen falta investigaciones de mayores dimensiones: pacientes que no fuman actualmente, pero que lo hicieron en algún momento de su vida, el inicio del consumo del cigarrillo, los hábitos sexuales, las fumadoras pasivas, la coinfección con otros agentes patógenos del tracto genital femenino, la edad de las pacientes, entre otras variables que nos podrían ayudar a comprender más estas complejas interacciones.

Otro factor importante que influye en el desarrollo de las ACCV es la infección causada por VPH aunado al hábito de fumar. Se ha mencionado al tabaquismo como un cofactor que ayuda al desarrollo de las ACCV y del CaCu en pacientes con una infec-

ción previa por VPH. En este contexto, la atención primaria a la salud tiene que estar enfocada en dos aspectos: la prevención con base en la aplicación de vacunas profilácticas para evitar la aparición de una enfermedad, en este caso, de infección por VPH subtipos 16 y 18; y acciones preventivas concernientes a la detección temprana de la enfermedad, es decir, las atipias celulares y la correlación que guardan con el tabaquismo. Hablar de la prevención del cáncer cérvico uterino, es complicado debido a que requiere de cambios en el estilo de vida y en el ejercicio de la sexualidad. Prevenir significa modificar o realizar acciones orientadas a evitar o disminuir los factores y cofactores de riesgo que aumentan la posibilidad de contagio.<sup>1,14,23,25</sup>

### Conclusiones

Es importante remarcar el papel que juega el tabaquismo en la aparición del cáncer pulmonar, se debe tomar en cuenta que esta toxicomanía ha aumentado en los últimos años y en la mujer está contribuyendo en la aparición de atipias celulares del cérvix uterino, mismas que evolucionarán a la malignización celular, por lo que hoy en día también es considerado como un factor predisponente en la aparición del CaCu, esto es por la gran cantidad de sustancias tóxicas y carcinogénicas que contiene el cigarrillo, muchas de las cuales se han encontrado en el moco cervical.

Hay que recordar que lo más importante en la medicina preventiva es educar para la salud, informar de manera veraz y oportuna a la población que los efectos nocivos del tabaco van más allá de los pulmones, que los productos de su combustión se distribuyen en todo el organismo y uno de los lugares en

los que se depositan es en el cérvix uterino ocasionando una gran variedad de atipias celulares que van desde las displasias hasta el CaCu.

### Referencias

- Grases PJ, Tresserra CF, López ML. Cuello uterino: atipias y lesiones premalignas no invasoras. *Rev Obstet, Ginecol. Venez.* 2006;66(2):82-7.
- Macêdo BAC, Adad SJ, Michelin MA, Murta EFC. Atypical squamous cells of undetermined significance: analysis of microbiology, cytological criteria and clinical conduct. *Tumori.* 2006;92:213-7.
- Vivar N. Sistema Bethesda: Citología Cérvico-vaginal. InfoNet-L@b [Internet]. 2006;1:1. Disponible en: <http://www.netlab.com.ec/documentos/BOLETIN1-06.pdf>
- Saad RS, Dabbs DJ, Kordunsky I, Kanbour SA, Silverman JF, Liu Y, et al. Clinical Significance of Cytologic Diagnosis of Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High Grade, in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:381.
- De San José LS, García GAM. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención. *Soc Esp Epidemiol.* 2006;4(9):15-30.
- Velázquez OE. 20 respuestas para cáncer cérvico-uterino. México: Vergara/Ediciones B; 2011. 1-7.
- Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim AG, Strom H, Lynch CF, Hall P, et al. Second Cancers After Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):967.
- Sait K, Bentley J, Anfinan N, Power P. Cervical Cancer Prevention in Saudi Arabia: It is Time to Call for Action! *The open Women's Health Journal.* 2012;6:1.
- Sánchez HJA, Varela SO, Gómez LC, Islas DG, Pezzad SEB, Martínez HJF, et al. Relación entre VIH y VPH: Estudio de 40 casos. *Rev Med UAS.* 2011;2(2):45-6.
- Wiley DJ, Wiesmeier E, Masongsong E, Gylys KH, Koutsky LA, Ferris DG, et al. The Proof of Principle Study Investigative Group. Smokers at Higher Risk for Undetected Antibody for Oncogenic Human Papillomavirus Type 16 Infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers. Prev Amer Assoc Cancer Res.* 2006;15(5):915-8.
- Collins S, Rollason TP, Lawrence SY, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer.* 2010;16:405-9.
- Sasieni P, Castanon A, Snow J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;399(b2968):6.
- Fiander AN. Cervical screening in young women aged 20-24 years. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2008;34(1):19.
- Madsen BS, Jensen HL, Van der Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—Population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer.* 2008;122:2834.
- Khan K, Robinette CC, Ekwueme DU, Stokley S, Walker C, Roland K, et al. Preventing Cervical Cancer, Overviews of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program and 2 US Immunization Programs. *Amer. Cancer Soc.* 2008;113(10):3004.
- López OJ. Infecciones vaginales y lesiones celulares cervicales (I). Programa de cribado de otras infecciones y ETS simultáneas. *Clín Invest Ginecol Obst.* 2011;30(20):4.
- Otavio SL, Serpa HL, Longatto FA, Guarisi R, Derchain SFM, Roteli MC, et al. Increased Risk of Oncogenic Human Papillomavirus Infections and Incident High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Smokers, Experience From the Latin American Screening Study. *Sex Transm Dis.* 2009;36(4):241-2.
- Secretaría de Salud Pública de México. Programa Nacional de Salud 2007-2012. 2007:44.
- Eriksen M, Mackay J, Ross H. The Tobacco Atlas. *Amer Cancer Soc and World Lung Foundation.* 2012;4(1):6-28.
- INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial sin tabaco, datos nacionales. INEGI México. 2012:1.
- Nachón GMG, García RME, Nachón GFJ, Hernández PTG, Hernández LG. Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica. *Rev Med UV.* 2010:31-2.
- A. Shah C, A. Goff B, Lowe K, et al. Factors Affecting Risk of Mortality in Women With Vaginal Cancer. *Obstet Gynecol.* 2009;113(5):1039.
- Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391:603-9.
- Wang MY, Nawal LM, Weidenbacher HV, Anderson G, West BJ. Antioxidant Activity of Noni Juice in Heavy Smokers. *Chem Central J.* 2009;3(13):1.
- Saraiya M, Ahmed F, Krishnan S, Richards TB, Unger RE, Lawson HW. Cervical Cancer Incidence in a Pre-vaccine Era in the United States, 1998-2002. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2-1):360.