

## Caracterización epidemiológica de la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer"

### Epidemiological characterization of conjunctival intraepithelial neoplasia in "Ramón Pando Ferrer" Cuban Institute of Ophthalmology

Dra. Clara Gisela Gómez Cabrera,<sup>I</sup> Dr. José Guillermo Cabrera Arias,<sup>II</sup> Dra. Oramis Sosa Palacios,<sup>III</sup> Dra. Lázara Kenia Ramírez García,<sup>I</sup> Dr. Lázaro Vigoa Aranguren<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba

<sup>II</sup> Policlínico Docente "27 de Noviembre". La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Objetivo:** identificar el patrón epidemiológico de la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva en el Instituto Cubano de Oftalmología «Ramón Pando Ferrer» (2005-2010).

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo en 106 pacientes con neoplasia intraepitelial unilateral según edad, sexo, enfermedad ocular asociada y años de diagnóstico. Se calcularon porcentajes, tasa de incidencia y prevalencia proporcional y se estimó la tendencia por método gráfico.

**Resultados:** el 59,4 % perteneció al sexo femenino (n = 63); el 53,8 % (n = 57) se encontró en edades entre 30 y 39 años, seguido por  $\geq 60$  años con 33 % (n = 35); el 18,9 % (n = 20) presentó enfermedad ocular asociada, donde el 60 % (n = 12) correspondió al pterigium. Hubo entre 34 % (n = 36), 31, 1 % (n = 33) y 30,2 % (n = 32) con NIC I, NIC II y NIC III respectivamente, y el 4,7 % (n = 5) con carcinoma *in situ*. La incidencia en el 2009 alcanzó 3,1 % (n = 34) y 85,8 % de prevalencia (n = 91), con tendencia lineal al incremento.

**Conclusiones:** se manifiesta tendencia al incremento de la enfermedad; por eso merece atención el estudio de los factores de riesgo como enfoque preventivo para reducir este comportamiento, si se parte del aumento de la expectativa de vida de la población cubana con tendencia al envejecimiento, pues la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva es característica de personas en edad avanzada.

**Palabras clave:** neoplasia intraepitelial conjuntival, displasia conjuntival, tumores conjuntivales.

---

## ABSTRACT

**Objective:** to identify the epidemiological pattern of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva in the «Ramón Pando Ferrer» Cuban Ophthalmology Institute (2005-2010).

**Methods:** a descriptive study was conducted in 106 patients with unilateral intraepithelial neoplasia by age, sex, associated eye disease and number of years since diagnosis. Percentages, incidence and proportional prevalence rates, and tendency by the graphic method were all estimated.

**Results:** in the study group, 59,4 % (n = 63) were females 53,8 % (n = 57) were 30-39 years old, followed by 33 % of ≥ 60 years-olds (n = 35), 18,9 % (n = 20) had associated eye disease with 60 % (n = 12) affected by pterygium. There was 34 % (n = 36), 31,1 % (n = 33) and 30,2 % (n = 32) with CINI, CIN II and CIN III, respectively, and 4,7 % (n = 5) with *in situ* carcinoma. The incidence rate in 2009 was 3,1 % (n = 34) and 85,8 % prevalence rate (n = 91), with linear tendency to increase.

**Conclusions:** this study showed increasing tendency of the disease, so it must be paid attention to the preventive approach-oriented study of the risk factors to reduce this tendency, taking into account the rise of the life expectancy of the Cuban population and their aging tendencies and the fact that the conjunctival intraepithelial neoplasia is characteristic of the elderly people.

**Key words:** conjunctival intraepithelial neoplasia, conjunctival displasia, conjunctival tumors.

---

## INTRODUCCIÓN

La neoplasia intraepitelial de la conjuntiva (NIC) es uno de los tumores más frecuentes de la superficie ocular. Representa una tercera parte de los tumores resecaados, con un patrón de crecimiento lento y con potencial de transformación en un carcinoma de células escamosas de la conjuntiva; aunque el riesgo es alrededor del 19 %, pero mayor que el de la queratosis actínica.<sup>1-9</sup>

Los tumores de la conjuntiva eran conocidos hasta hace pocos años como enfermedad de Bowen, clasificados como displasia y carcinoma *in situ*; se le han denominado como neoplasia conjuntival y/o corneal, displasia conjuntival, epiteloma intraepitelial e incluso carcinoma *in situ*, pero actualmente se recomienda denominar neoplasia intraepitelial conjuntival, reconocidas con las siglas, NIC.<sup>3-5,10</sup>

---

Desde el punto de vista histológico se clasifican de acuerdo con el grado de afectación del epitelio.<sup>11,12</sup>

1. *NIC grado I*: displasia leve. Confinada al tercio inferior del grosor del epitelio conjuntival.
2. *NIC grado II*: displasia moderada. Las células displásicas se extienden hasta el tercio medio del epitelio conjuntival.
3. *NIC grado III*: displasia severa. Se extiende hasta el tercio superior del epitelio y solo respeta una capa de epitelio no displásico.
4. *Carcinoma in situ*: es el reemplazo completo del epitelio por células displásicas, manteniendo la membrana basal intacta.

Pueden ser unilaterales o bilaterales. Son lesiones gelatinosas, sésiles o papilomatosas, con tendencia a la extensión difusa superficial, generalmente en la hendidura interpalpebral, afectando al limbo con bordes mal definidos y suelen extenderse sobre el epitelio corneal.<sup>1,3-5,8,9,12-14</sup>

En su fisiopatología son afines a las displasias que aparecen en las mucosas no expuestas, y en su desarrollo se han implicado factores de riesgo como el papiloma virus humano, especialmente en pacientes con enfermedad bilateral e inmunosuprimidos, el virus de la inmunodeficiencia adquirida, la exposición solar y factores ambientales como exposición a derivados del petróleo, aceites industriales y tabaquismo.<sup>1,3-5,9-12,13</sup> Se plantea que el asma y la edad avanzada son también factores de riesgo.<sup>8,15</sup>

Estas lesiones son muchas veces difíciles de curar, y dan lugar a importantes trastornos anatómicos y funcionales,<sup>3</sup> a lo que se añade su frecuencia de presentación dentro de los tumores oculares y la capacidad de progresar a una tumoración maligna. Por estas razones se realizó esta investigación, con el objetivo de identificar el patrón epidemiológico de la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva, en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", de 2005 a 2010.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en una población de 106 pacientes con diagnóstico histológico de NIC unilaterales, asistidos en el Instituto de Oftalmología «Ramón Pando Ferrer», en La Habana, en el período de 2005 a 2010.

A cada paciente se le practicó la biopsia por técnica excisional. Los resultados de las muestras del estudio histológico fueron recolectados del Libro de Biopsias, del Dpto. de Anatomía Patológica del Instituto, de donde se obtuvieron las variables siguientes: edad, sexo y enfermedades oculares asociadas. El tipo histológico según la extensión del epitelio afectado y el grado de atipia celular en displasia leve o escasa (NIC I), moderada (NIC II) y severa (NIC III) y carcinoma *in situ* cuando estaba afectado todo el espesor del epitelio de la superficie ocular más células atípicas y pérdida de la polaridad normal entre el epitelio basal y el apical. Los años en que se realizó el diagnóstico: serie de años desde el 2005 al 2010 de los pacientes diagnosticados histológicamente como NIC.

Con la información recolectada, se creó una base de datos en el programa Excel, donde fue procesada y analizada a través de frecuencias absolutas y porcentajes. Se realizó análisis de tendencia (serie de 6 años) por estimación línea de la recta (método gráfico). Se calculó la tasa de incidencia (TIp) por años y la de prevalencia proporcionales (TPp) como sigue:

$$TIp = \frac{\# \text{ de pacientes con NIC x año}}{\text{Total de pacientes enfermos}} * 100$$

$$TPp = \frac{\# \text{ de pacientes con NIC acumulativo}}{\text{Total de pacientes enfermos}} * 100$$

Se entiende por incidencia el número de pacientes diagnosticados en un año fiscal y prevalencia, a los nuevos más los viejos (efecto acumulativo de un año a otro).

La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución y se permitió el acceso a los resultados de las biopsias de los pacientes incluidos.

## RESULTADOS

Fueron diagnosticados con NIC unilateral 106 pacientes; 63 de ellos (59,4 %) pertenecieron al sexo femenino y 57 (53,8 %) se encontraron en el intervalo de 30 a 39 años de edad, seguidos por el adulto mayor ( $\geq 60$  años) con 33 % de 35 pacientes (tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución según edad y sexo. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", 2005-2010

Edad (años)	n	%
Menor de 18	3	2,8
19 - 29	11	10,4
30 - 39	57	53,8
60 y más	35	33,0
Sexo femenino	63	59,4
Sexo masculino	43	40,6

Solo el 18,9 % de los pacientes (n = 20) presentó enfermedades oculares asociadas, y de ellos, en el 60 % (n = 12) se encontró pterigium. También se identificaron otras enfermedades, pero con muy bajas frecuencias, como papiloma, pinguécula y quiste epitelial (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución según enfermedades oculares asociadas. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", 2005-2010

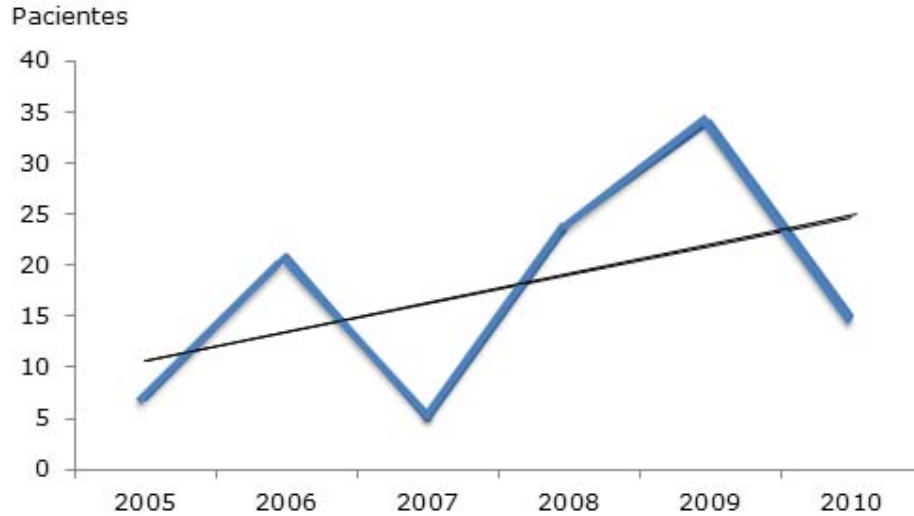
Distribución de enfermedades	N	%
Pterigium	12	60,0
Papiloma	6	30,0
Pinguecula	1	5,0
Quiste epitelial	1	5,0
Enfermedades oculares asociadas	20	18,9

Las frecuencias observadas respecto al tipo histológico de NIC indicó que se diagnosticaron del total de pacientes, entre 34 % (n = 36), 31, 1 % (n = 33) y 30,2 % (n = 32) con NIC I, NIC II y NIC III respectivamente. En tanto, hubo 5 pacientes (4,7 %) con carcinoma *in situ* (tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución según tipo histológico y años en que se realizó el diagnóstico. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", 2005-2010

Años	Tipo histológico				Incidencia		Prevalencia	
	NIC I	NIC II	NIC III	Carcinoma <i>in situ</i>	N	Tasa*100	N	Tasa* 100
2005	2	0	5	0	7	6,6	-	-
2006	6	9	6	0	21	19,8	28	26,4
2007	1	2	2	0	5	4,7	33	31,1
2008	8	9	6	1	24	22,6	57	53,8
2009	14	8	10	2	34	32,1	91	85,8
2010	5	5	3	2	15	14,2	106	100,0
Total	36	33	32	5	106	100,0	-	-
-	34,0	31,1	30,2	4,7	-	-	-	-

La incidencia en general fue muy irregular. En el año 2009 alcanzó 32,1 % (n = 34) y en el 2009 ya había 91 pacientes diagnosticados (prevalencia = 85,8 %). Al analizar la tendencia lineal, el incremento fue evidente (Fig.).



**Fig.** Tendencia de la incidencia de la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", 2005-2010.

## DISCUSIÓN

La neoplasia intraepitelial de la conjuntiva está considerada como la neoplasia más común de la superficie ocular e incluye un conjunto de lesiones tumorales confinadas al epitelio conjuntival de aspecto variable y que, por lo general, se localizan en la región interpalpebral y toman el limbo esclerocorneal. Su etiología es multifactorial y entre los factores de riesgo más importantes están las radiaciones ultravioletas del sol, la infección por el virus papiloma humano tipo 16 y 18 y el VIH, por lo que la frecuencia de esta enfermedad aumenta en los países a medida que se acercan al ecuador con una tendencia a presentarse en pacientes más jóvenes infectados por estos virus.<sup>1,2,5,11,12,16-18</sup> La resección completa del tumor con márgenes de seguridad es el tratamiento de elección, que permite, además, la confirmación histológica del diagnóstico. Sin embargo, la intervención quirúrgica presenta una tasa de recidivas que oscila entre 9 y 52 %, dependiendo de la afectación de los márgenes del tumor, el tipo histológico, el tiempo de seguimiento y las opciones del tratamiento.<sup>1,5,12,17</sup>

Según se plantea, la NIC aparece en pacientes de 60-70 años.<sup>3,5</sup> A pesar de la escasa bibliografía sobre el tema, en artículos científicos e informes de casos se hace alusión a individuos preferentemente en edades alrededor de este intervalo mencionado, e incluso superior a él, hasta 90 años.<sup>1,2,6,9,14-16</sup> Ortega y otros incluyen a la edad avanzada como un factor de riesgo.<sup>8</sup>

Sin embargo, contrariamente en esta investigación que abarcó amplio espectro de edades, las más frecuentes fueron de 30 a 39 años, aunque el adulto mayor ( $\geq 60$  años) estuvo representado en el segundo lugar según el orden de frecuencias observadas en la serie de pacientes estudiados. Creemos que esto ocurre por la posición geográfica de Cuba, donde influye en gran medida la exposición de la población a las radiaciones ultravioletas de sol.

Esta enfermedad se hace evidente en pacientes más jóvenes, en presencia de factores de riesgo como el virus de inmunodeficiencia humana. Por ejemplo, en Miami el 50 % de los pacientes menores de 50 años fueron portadores del virus.<sup>6</sup> *Rundle* y otros, en un estudio realizado en siete pacientes con NIC y antecedente de asma, obtuvieron que la media de la edad fue 44 años, donde cinco pacientes presentaron NIC unilateral.<sup>15</sup>

A propósito del sexo, en casi la totalidad de los reportes se hace mención al masculino,<sup>2,6,9,13-16</sup> en contraste con lo observado en este estudio, donde se observó el incremento del sexo femenino, que puede estar asociado a la mayor preocupación de las mujeres ante los problemas de salud y por el factor estético. En relación con esto, refiere *Quintana*<sup>9</sup> que el 67 % de los pacientes suelen acudir a consulta por molestias oculares e hiperemia, o por la propia visualización de la tumoración.

Solo en un informe de casos de la bibliografía revisada se menciona el antecedente de cataratas en pacientes con NIC. A propósito de la enfermedad asociada más frecuente, en esta investigación fue el pterigium y respondió a los factores de riesgo que comparten estas noxas oculares, como la exposición a radiaciones ultravioletas,<sup>1-3,12</sup> dado por ser Cuba un país tropical.

Se ha establecido que la exposición a la luz ultravioleta es uno de los factores predisponentes más importantes en la aparición de estos tumores por la alta incidencia de estas lesiones en regiones tropicales, y en especial su predilección por áreas expuestas al sol como es la conjuntiva bulbar en su región interpalpebral. Se ha observado la estrecha relación de estas lesiones en labores específicas, como constructores, pescadores y agricultores. La incidencia de estos tumores se incrementa a medida que aumentan los niveles de radiación solar. La luz ultravioleta ocasiona alteraciones de diversos tipos a nivel del ADN y efectos mutagénicos sobre el gen P53, que permitiría el desarrollo de tumores limbares.<sup>4,12,14,17,18</sup>

En este estudio se observó que a medida que se incrementó la severidad del tumor, disminuyó el número de pacientes afectados, lo que confirma el bajo potencial de malignidad y/o la identificación del tumor en estadios leves, indicativo de un diagnóstico precoz.

Acerca de la incidencia se reportó que en el área metropolitana de Brisbane, Australia, alcanzó 1,9 x cada 100 000 habitantes.<sup>6</sup> En otro reporte se plantea una incidencia aproximada de dos pacientes x cada 100 000 personas por año y se refiere que la prevalencia de los tumores epiteliales oculares es más alta en aquellos países con mayor exposición actínica. Además, informan que en la Unidad de Oncología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, entre 1993 y 2007 se han diagnosticado 314 tumores conjuntivales.<sup>3</sup> Como denominador común se observa la baja incidencia.

En esta investigación se manifestó tendencia al incremento de la enfermedad; por eso merecen atención el estudio de los factores de riesgo como enfoque preventivo para reducir este comportamiento, si se parte del aumento de la expectativa de vida de la población cubana con tendencia al envejecimiento, pues la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva es característica de personas en edad avanzada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Ophthalmology. Clinical Approach to Corneal. Parte VIII. Cap 11: En: External Disease and Cornea (Basic and Clinical Science Course). EE.UU.: 2008-2009. p. 257-8.
2. Murcia López A, Borrás Blasco J, Alvarado Valero MC, Navarro Ruíz A, González Delgado M, Martínez Toldo JJ. Tratamiento farmacológico de la neoplasia corneal y conjuntival. *Farm Hosp.* 2005;29(2):126-33.
3. Abreu Reyes JA, Aguilar Estévez JJ, Cordovés Dorta LM, Álvarez Argüelles H, Díaz Flores Lores L. Tratamiento tópico con 5-fluorouracilo de la neoplasia intraepitelial córneoconjuntival recidivante. *Arch Soc Canar Oftal.* 2005;(16):87-90.
4. Rodríguez Pérez C, Del Campo Z, Wolley Dod C, Gris O. Tratamiento tópico con mitomicina C en la neoplasia intraepitelial corneoconjuntival de gran espesor. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet].* 2002 [citado 25 de enero de 2012];77(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912002001200009>
5. Saornil MA, Becerra E, Méndez MC, Blanco G. Tumores de la conjuntiva. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet].* 2009 [citado 25 de enero de 2012];84(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912009000100003>
6. Nelson KD, McSoley JJ. Clinical findings and management of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Optometry.* 2011;82(1):15-21.
7. Huerva V. Interferón alfa-2b tópico o escisión quirúrgica como tratamiento primario de la neoplasia conjuntival intraepitelial. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet].* 2009 [citado 25 de enero de 2012];84(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912009000100002>
8. Ortega Carlos M, Florero G, Carrera X, Bains E. Neoplasia intraepitelial conjuntivo-corneal. *Am J Ophthalmol.* 2004 May;137(5):950-1.
9. Quintana R, Folch J. Tratamiento farmacológico de las neoplasias intraepiteliales de la córnea y conjuntiva. *Ann Oftalmol.* 2002;10(4):199-211.
10. Abrales MJ, Abdulkader I, Rodríguez-Pereira C. Cuantificación de la proliferación celular con PCNA en la neoplasia intraepitelial corneoconjuntival. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002 [citado 25 de enero de 2012];(13):17-20.
11. American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic pathology and intraocular tumors. Parte IV. Cap 3. EE.UU.: 2008-2009. p. 33-4.
12. Gómez Cabrera C, Ramírez García L, Vigoa Aranguren L. Neoplasia intraepitelial de la conjuntiva. En: Río Torres M. *Oftalmología. Criterios y tendencias actuales.* La Habana: Ciencias Médicas; 2009. p. 13-9.
13. Laria Ochalta C, Alió Y Sanz JL. Neoplasia Intraepitelial Corneal (CIN). Tratamiento mediante exéresis y antimetabolitos. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet].* 2005 [citado 25 de enero de 2012];8(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912005001100010>
14. Ausín E, Gómez Maestra MJ, Martínez Costa R, Francés E, López Sánchez E. Tumores de la conjuntiva y córnea. *Ann Oftalmol.* 2008;16(1):10-20.



15. Rundle P, Mudhar HS, Rennie I. Conjunctival intraepithelial neoplasia occurring in young patients with asthma. *Clin Exper Ophthalmol*. 2009;24(7):1182-5.
16. Díaz Valle D. Interferón tópico como tratamiento único en un caso de neoplasia corneoconjuntival severa. *Arch Soc Esp Oftalmol*. [Internet]. 2005 [citado 25 de enero de 2012]; 80(12): 728-32. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S036566912005001200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036566912005001200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
17. Ramos Fernández C, Medina Rivero F, Limeres González MA, Tandon Cárdenes L, Rutllán Civit J. Resultados preliminares de nuestro protocolo en el tratamiento de las neoplasias intraepiteliales de la córnea y conjuntiva. *Arch Soc Can Oftalmol*. [Internet]. 2009 [citado 25 de enero de 2012]; (20): 15-21.
18. Waddell KM, Newton R. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia: further evidence. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(1):120-1.

Recibido: 19 de junio de 2012.

Aprobado: 18 de octubre de 2013.

Dra. *Clara Gisela Gómez Cabrera*. Instituto Cubano de Oftalmología «Ramón Pando Ferrer». Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [clara@infomed.sld.cu](mailto:clara@infomed.sld.cu)