

11217
S
22j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

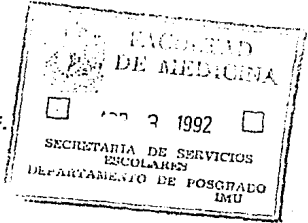
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

FRECUENCIA DEL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO DURANTE
EL EMBARAZO

TESIS CON
VALIA DE CREDITO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN: GINECOBSTETRICIA
P R E S E N T A I
DRA. MARIA ESTHER AGUILAR CHAVEZ

MEXICO. D. F.



1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
RESUMEN	1
I. INTRODUCCION	2
a) Antecedentes	
b) Objetivos	
c) Hipótesis	
d) Justificación	
II. MATERIAL Y METODOS	39
III. RESULTADOS	41
IV. DISCUSION	44
V. CONCLUSIONES	47
VI. ANEXOS	48
VII. BIBLIOGRAFIA	57

RESUMEN

La infección por virus del papiloma humano recientemente ha despertado gran interés debido a que algunos tipos están relacionados con displasia y cancer en genitales, además durante el embarazo pueden producir grandes condilomas que causen distocias y desarrollar en el producto papilomatosis laringea juvenil, enfermedad con alta morbilidad y de difícil tratamiento, por lo que es de suma importancia hacer un diagnóstico oportuno y evitar las complicaciones tanto maternas como fetales.

En este trabajo se realizó un estudio en 1000 mujeres embarazadas que acudieron a la consulta externa para control prenatal a las cuales se les realizó inspección y citología cervical, los resultados fueron: El 8.5% de todas las pacientes tuvieron infección por virus del papiloma humano (VPH) tanto por clínica como por citología, el 79.2% de las embarazadas tuvieron citologías normales, y el microorganismo más frecuentemente encontrado fué la *Cándida Albicans* en 8.5%

HISTORIA

Las verrugas genitales ya se conocían en la antigüedad, y fueron registradas por poetas eróticos y descritas por viejos médicos como "condilomas". En los escritos de Celso en el año 25 d.c. se encuentra la primera descripción de las verrugas.

En los siguientes 1400 años se añadió poco o nada al conocimiento de las verrugas. En la Edad Media la descripción fué menos precisa. Posteriormente durante siglos el pensamiento de los médicos fué de que estas verrugas eran manifestación de la sífilis.

No fué sino hasta 1793, cuando Bell afirmó que estas verrugas no eran manifestaciones de la sífilis, sino manifestaciones de gonorrea. Después de aclarar el origen de la gonorrea en 1893, se consideró que la causa de estas verrugas eran debido a irritantes como el polvo, el esmegma o bien las secreciones genitales. El origen viral de las verrugas fué postulado por vez primera por Ciuffo en 1907, cuando se autoinoculó verrugas en las manos. El mismo, junto con Serra en 1908 y Wile y Kingery en 1914, establecieron la etiología viral de las verrugas y desarrollaron la "Teoría Unitaria", al pensar que las verrugas de los genitales y de otras partes del cuerpo eran causadas por el mismo tipo de virus. En 1917 se postuló que esta enfermedad era de tipo infeccioso y venéreo. Posteriormente se concluyó que las

verrugas genitales eran sexualmente transmisibles debido a una importante observación realizada por Barret, Silbar y McGinley en 1954 al encontrar la aparición de estas verrugas en las esposas de los soldados que habían regresado de Corea y Japón y que presentaban verrugas peneanas. El periodo de incubación fue de 4 a 6 semanas lo cual sugirió la transmisión venérea. Teokharow en 1962 realizó un estudio epidemiológico y encontró que las verrugas vulgares son poco frecuentes en pacientes con verrugas genitales y además observó una alta infectividad de estas verrugas posterior al contacto sexual, refiriendo un periodo de incubación de 1 a 3 meses, concluyendo que las verrugas genitales eran una enfermedad venérea independiente de las verrugas localizadas en otra parte del cuerpo. (1,2).

Con la introducción de la microscopía electrónica en 1949, se hizo posible la observación directa de las partículas virales en los tejidos, demostrando la teoría viral de las verrugas. En 1949 Straus y col, identificaron el papiloma virus cutáneo y en 1968 Dunn demostró partículas virales en los condilomas genitales. (2,3,4,5).

INCIDENCIA

La infección del aparato genital femenino por Virus del papiloma humano, se ha convertido en la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en los Estados Unidos y Europa, aunque no se sabe su prevalencia real.

Se ha reportado una frecuencia en citología cervicovaginal en población abierta de 1.69 %, otros autores como Reid la han reportado de 1.3% o Wooddruff de 0.07%, Meis y col de 1.8%. Por DNA viral en población abierta se ha encontrado una incidencia del 10 al 20 %. En mujeres embarazadas por citología se ha encontrado mayor frecuencia: 0.5 - 3 % y por hibridación de DNA en 1987 por Fife de 11.1% (6). Inclusive se ha llegado a afirmar que existe una mujer asintomática por cada sintomática, lo cual nos hace necesaria una prueba específica diagnóstica ya que las pruebas inespecíficas no son suficientes. (2,7,8).

Actualmente se ha incrementado la frecuencia de esta enfermedad aparentemente por el incremento de la utilización de la colposcopia y de la mayor experiencia en corroborar cambios inducidos por esta infección tanto histológica como en la citología. (9). En los Estados Unidos se ha incrementado la incidencia del condiloma acuminado hasta 5 veces en los últimos 20 años. Y como otras enfermedades de transmisión sexual se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes en edad de embarazarse. (10)

La incidencia real de esta enfermedad no se conoce ya que no se reportan las verrugas genitales a las autoridades sanitarias y el diagnóstico de la infección subclínica no se realiza al 100 % con las pruebas de

citología cervicovaginal. Parece haber una mayor prevalencia de verrugas genitales en el embarazo, ya que en frotis cervicales obtenidos de embarazadas se detectan papilomavirus con una frecuencia casi del triple. (5).

ETIOLOGIA

Los virus se consideran agentes infecciosos potencialmente patógenos que están constituidos por ácido ribonucleico (RNA) o ácido desoxirribonucleico (DNA) y que carecen de sistemas metabólicos enzimáticos (11).

La tabla 1 enlista las familias que contienen virus humanos y animales usada actualmente por el Comité Internacional de Taxonomía Viral y esta clasificación se basa en: El tipo de ácido nucleico, presencia o ausencia de envoltura, replicación del genoma, sentido positivo o negativo y segmentación del genoma.

El grupo PAPOVA pertenece a la familia papovaviridae con dos géneros: Virus del papiloma humano y virus del polioma, el virus SV 40 (vacuolizante de los simios) fué agrupado con los virus del polioma por sus similitudes morfológicas con ellos. El condiloma acuminado es causado por el virus del papiloma humano que afecta a las células del epitelio escamoso cutáneo y mucoso de tal manera que infecta los genitales femeninos. (2)

Hasta el momento se han identificado al menos 56 tipos de virus del papiloma humano (VPH) y cada año de diagnostican muchos más, los tipos se enumeran en el orden del descubrimiento, de los cuales 13 tipos se han detectado en el tracto anogenital y cavidad oral. (13). Los subtipos 6, 10, 16 y 18 son los agentes causales más comunes de los condilomas aunque también los causan con menos frecuencia los tipos 1, 30 y 44. (10). Los tipos 16, 18, 30, 31, 33, 34 y 35 se asocian más comunmente con Neoplasia Intraepitelial Cervical, y con menos frecuencia los tipos 42, y 43. (14). Causan papulosis bowenoides los tipos 34, 39 y 42. (15). Los tipos que afectan a la cavidad oral son el 6, 10 y 11, los que infectan el cervix son el 6, 11, 16, 17, 18 y 31. Los virus difieren en cuanto al potencial oncógeno y se consideran benignos los tipos 6, 10 y 11. (2,5,16,17,18,54). En relación al Cancer Cervicouterino se ha demostrado que el 85% de los carcinomas contienen VPH. (51 y 52).

En la tabla 2 se esquematizan los diferentes tipos de virus del papiloma humano y su relación con cuadros clínicos.

El virus del papiloma humano es un grupo heterogéneo con una doble cadena circular de DNA, tiene una cápside icosaédrica con 72 capsómeros (que son los bloques de construcción básica de la cubierta viral), los viriones son

simples ensamblajes de unas cuantas proteínas, su genoma está compuesto de una doble molécula en espiral de DNA cuyo peso molecular es de 5×10^6 . (2,7). Desde el punto de vista funcional el genoma viral se divide en dos regiones: La temprana y la tardía. Los estudios realizados con papiloma bovino del tipo 1 indican que los genes de la región temprana establecen y mantienen el control sobre las células infectadas e inician la replicación viral del DNA. Mientras que los genes de la región tardía realizan la síntesis de la cápside proteica y el ensamblaje del virión. (19).

Los papilomavirus tiene diferencias importantes con los demás virus ya que sus cápsides son mayores y sus cromosomas más largos. (47). Al extraerse el DNA del VPH de viriones desintegrados o clonados molecularmente, del DNA total aislado de tejido, se pudo clasificar al virus de acuerdo al tipo y subtipo, basándose en la especificidad de especie y homología en la secuencia de los polinucleótidos. Los virus aislados se consideran tipos nuevos si tienen menos del 50% de homología de DNA respecto a tipos existentes conocidos, los que tienen más del 50% pero menos del 100% de homología se consideran subtipos. (2,53).

Dentro de las secuencias de nucleótidos de estos virus (genomas), existen secuencias que codifican proteínas como son las proteínas E6 y E7, detectadas por precipitación

inmunológica con anticuerpos de extractos de dos líneas infectadas con el virus del papiloma humano 16, los cuales fueron derivados de carcinomas cervicales donde la proteína estaba localizada en el citoplasma de estas células. Se ha visto que los tipos de virus del papiloma asociados a lesiones malignas como los que tienen potencial para inducir una proteína diferente (E6), misma que es producida en un lugar específico de la secuencia de aminoácidos que tienen la información en el código genético de AGGT, éste es el sitio propio del mensaje de esta proteína E6 que se encuentra relacionada con los tipos de virus 16, 18, 31 y 33, mientras que estos tipos de información del código genético están ausentes en los tipos de virus del papiloma 6 y 11. (20,21,22 y 23).

El ciclo vital del VPH es bastante diferente al de otros tipos, ya que este virus se limita al queratinocito de la epidermis. La especificidad de los virus para distintos epitelios puede deberse a la unión de una proteína de la cápside con un receptor celular. Ciertos tipos de genes virales incipientes pueden inducir proliferación de la célula basal infectada, creando así la hiperplasia que se observa en las capas celulares intermedias del epitelio. Poco después que el virus entra en la célula basal, y el DNA viral puede replicarse de modo limitado, produce unas cuantas copias en cada célula infectada. Después de la infección inicial, puede

haber una fase intermedia de replicación que establece sincronía con la replicación del DNA de la célula. Esta fase puede asegurar que todas las células basales hijas mantengan un número suficiente de copias, para permitir que persista la infección posiblemente en un estado de latencia. Conforme los queratinocitos de la capa suprabasal ascienden y presentan su diferenciación terminal, un nuevo patrón de expresión del gen viral permite una replicación del DNA de muy alto nivel (llamada replicación tardía o vegetativa) y producción de la proteína de la cápside. (2).

ETIOPATOGENIA

La localización genital de los condilomas acuminados usualmente incluye el pene, ano, vagina y el cervix. Las localizaciones extragenitales que se han reportado son: escroto, pezón, uretra, vejiga, cavidad oral bronquios y laringe. (7).

El periodo de incubación de esta infección es de 6 semanas a 8 meses, durante la cual la infección latente se establece en el tracto genital. Posteriormente la proliferación capilar y epitelial forma un papiloma focal, pudiéndose encontrar lesiones en distintas etapas de desarrollo. Después de aproximadamente 3 meses la velocidad del crecimiento dependerá de la respuesta inmune del huésped (2,19,24). El principal modo de transmisión es por contacto

sexual, y el 60% de las parejas desarrollarán la enfermedad. (25,26).

El virus del papiloma humano y su manifestación clínica (condilomas), se ha visto que prolifera rápidamente en pacientes inmunodeprimidas o embarazadas. (7,10,13,27). Las razones precisas por las cuales gradualmente disminuye las recurrencias paralelamente al incrementarse la edad gestacional, son desconocidas. Sin embargo, estas están relacionadas con la relativa disminución de la inmunidad celular y la inmunocompetencia materna. Estas alteraciones inmunes durante el embarazo parecen estar relacionadas con los estrógenos, por un lado y con las gonadotropinas coriónicas por otro, ya que se elevan importantemente durante el primero y segundo trimestre y se ha visto que disminuyen la actividad de las células killer y de las células T supresoras, ambos sistemas celulares se incluyen en las reacciones inmunes citotóxicas mediadas por células. (24). La relación entre la proliferación masiva de los condilomas y los altos niveles de estrógenos, no se ha investigado completamente así como su regresión espontánea hasta inclusive su curación completa después del parto. (28).

El uso de DNA de VPH como prueba molecular diagnóstica, ha demostrado que este virus se asocia con una gran número de enfermedades epiteliales como son : 1)

Prácticamente todos los casos de condilomas, además de neoplasias intraepiteliales y carcinomas escamosos de los genitales de ambos sexos, 2) Papilomas laringeos bucofaringeos, y 3) Adenocarcinomas de mucosa genital y bucal (2).

El Virus del Papiloma Humano comprende 3 grupos clinicopatológicos que son : 1) Virus cutaneotrópicos encontrados en individuos inmunológicamente normales, 2) Virus cutaneotrópicos causantes de epidermodisplasia verruciforme en pacientes inmunodeficientes , y 3) Virus mucosotrópicos que infectan la mucosa genital, oral y respiratoria.

Las células de la capa basal de la epidermis o de la mucosa infectada por este virus establecen un reservorio viral que progresa para activar una proliferación de células distintas en su migración hacia la superficie del epitelio. Las células neoplásicas no diferenciadas no permiten que se complete el ciclo biológico del virus, y en su lugar provoca una infección no productiva con pocas células que progresan a virión, y la transformación maligna puede ocurrir en estos tejidos. (19). El ritmo de conversión maligna depende de la cepa viral, de la especie del huésped y de las respuestas individuales. La frecuencia de conversión maligna, y la rapidez de transición , aumenta netamente por exposición

simultánea a carcinógenos químicos. (2). De los tipos de virus de papilomas oncogénicos tanto in vivo como in vitro , se ha reportado que el tipo 6 se asocia con neoplasias intraepiteliales de vulva, vagina y cervix, además de carcinoma verrucoso de vulva y vagina. Siendo el tipo 16 el que tiene más potencial oncológico que el 6 en lesiones cervicales. (29,19).

CUADRO CLINICO O MANIFESTACIONES

Los condilomas acuminados en el cervix se reconocen fácilmente como proliferaciones epiteliales papilares , a menudo con asas vasculares irregulares por debajo del epitelio superficial translúcido. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, dispersas o confluentes. Los condilomas acuminados suelen descubrirse dentro de la zona de transformación cervical, pero también afectan el epitelio escamoso. En ocasiones, estas lesiones también se extienden en sentido proximal hacia la zona endocervical. (4,6).

En la vagina los condilomas suelen ser múltiples, con distribución en placas, afectando principalmente el tercio superior e inferior . Y en mujeres sometidas a inmunosupresión o embarazadas las lesiones se vuelven exuberantes. Aunque la mayor parte de los condilomas vaginales no producen síntomas, la infección florida suele

acompañarse de exudado vaginal y prurito, en ocasiones, con hemorragia después del coito. Las propias lesiones se presentan como elevaciones de color blanco compuestas por pequeñas asperezas, cada una de las cuales contiene un asa capilar central. Además puede haber hiperqueratosis, produciendo una placa sin vascularidad manifiesta. (4).

Los condilomas vulvares suelen presentarse como tumores blandos rosados o blanquesinos, vasculares, sésiles con proyecciones múltiples finas digitiformes en zonas húmedas, sobre todo en las expuestas a fricción por el coito. También se extienden los condilomas a la región perianal y anal en el 18% de las pacientes, y rara vez afecta esta zona sin tener lesiones vulvovaginales. El crecimiento de las lesiones en esta parte puede ser intenso y difícil de tratar de tal manera que puede llegar a causar hemorragia al defecar. El desarrollo de estas verrugas se presenta en zonas sujetas a abrasión durante el coito, como la parte posterior del introito en las mujeres y en el prepucio y frenillo en los varones. (4,5,56,59).

BIOLOGIA DE LA INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO

Es necesario conocer claramente la biología del VPH, así como la expresión morfológica e historia natural del mismo. Se han encontrado las siguientes fases de infección:

INOCULACION:

Durante el coito con un compañero infectado, ocurre inoculación en sitios de traumatismo microscópico. Los viriones de virus penetran en la capa basal y cruzan la membrana celular. Después, el genoma viral se transporta al núcleo de la célula donde se traduce y transcribe, produciendo así varias proteínas específicas del virus. Las proteínas transformadoras inducen ciertas funciones de la célula huésped, en tanto que las reguladoras controlan la expresión de genes virales.

FASE DE INCUBACION:

Inicialmente el virus existe como un plásmide extracromosómico autoreplicable denominado episoma. Las proteínas especificadas por genes virales tempranos producen un brote inicial de replicación episómica, en el que aparecen otros genomas virales que pasan gradualmente a células vecinas. Cada uno de estos plásmides virales episómicos se replica en cada división celular y evita así la dilución de las copias virales con el tiempo. Por tanto, durante un periodo de incubación que varía de 6 a 8 meses, se colonizan grandes zonas de epitelio anogenital con una infección de VPH latente o estable.

FASE DE EXPRESION ACTIVA:

Un gran porcentaje de la individuos expuestos se mantiene con infección latente durante un periodo prologado.

En huéspedes susceptibles, la colonización viral va seguida de la expresión viral activa, que produce alteración pronunciada del crecimiento celular, aparición de efectos citopáticos virales en células de maduración, y aumento notorio de la velocidad de la replicación viral. El progreso de la replicación viral episómica a la productiva, depende de la participación de permisividad celular, del tipo viral, de la susceptibilidad del huésped y de la actividad de cofactores. Morfológicamente, la expresión activa se caracteriza por proliferación epitelial y capilar rápida que suele durar de 3 a 6 meses. La proliferación epitelial produce acantosis, hiperchromasia y aumento de la actividad mitótica. Con el sobrecrecimiento vascular, se observan proyecciones del estroma a simple vista, en forma de papilas exofíticas. Por el contrario, si el crecimiento vascular es insuficiente para producir un papiloma, la lesión continúa siendo subclínica. Desde el punto de vista colposcópico, las infecciones subclínicas por VPH contienen cambios de blanqueo con el ácido acético y patrones vasculares similares a los que se encuentran en los condilomas exofíticos.

FASE DE CONTENCIÓN DEL HUESPED:

Casi 3 meses después de la aparición de cualquier lesión clínica o subclínica, ocurre respuesta inmunitaria del huésped. Los individuos con función alterada de linfocitos T no tienen esta fase de contención, lo que sugiere que la

inmunidad celular tiene una aparición importante en la defensa contra infecciones por VPH. Sin embargo, la respuesta de los anticuerpos observada en ocasiones en pacientes con regresión de verrugas, indica que los linfocitos B también pueden influir.

CONDILOMAS EXTERNOS:

Durante la etapa de contención, los condilomas externos sufren regresión espontánea en casi 20 % de los individuos afectados. En otro 60% , la destrucción localizada de sólo los condilomas obvios llevan a la remisión clínica duradera. En el 20% restante, las infecciones por VPH entran en la fase de contención y se mantienen refractarias a los tratamientos de consultorio estándar. El control de estas lesiones requiere una cirugía con láser más extensa e incluso esquemas coadyuvantes con antivirales.

INFECCIONES CERVICALES POR VPH:

Las mujeres con antecedentes de atipia coliocítica en el frotis cervical tienen mayor riesgo de NIC III y cancer invasor. Casi 33 % de las lesiones de grados menores evolucionan hacia NIC III, 33 % remiten y 33 % se mantienen sin cambios durante años.

FASE TARDÍA:

Después de casi 9 meses, las pacientes se dividen en dos grupos: Las que continúan con remisión clínica y las que recaen hacia la expresión activa persistente de la

enfermedad. Aunque las mujeres del primer grupo ya no tienen nuevos condilomas, puede persistir una infección latente por VPH en el epitelio anogenital. Tales pacientes "curadas" pueden incluso mantenerse contagiosas para otros compañeros sexuales. Por el contrario, el segundo grupo de pacientes (que se mantiene en la expresión activa de la enfermedad o que "reaen" después de un intervalo sin lesiones) representan el subgrupo que con mayor probabilidad tendrá una neoplasia (5).

REPLICACION VIRAL PRODUCTIVA:

La infección por VPH se mantiene como episoma en las células basales, pero propensa a la expresión activa las células de la progenie se diferencian. Las proteínas específicas del virus y codificadas por los genes "tempranos" inician la replicación vegetativa viral en la capa parabasal. Otras proteínas tempranas interactúan con el genoma del huésped y constituyen un estímulo mitógeno que produce mayor división (acantosis) y sobrecrecimiento capilar (papilomatosis). La síntesis continua de DNA por células parabasales intermedias, se observa en el microscópio como hiperchromasia leve, discariosis y retraso de la maduración superficial. Sin embargo, a pesar de cierta similitud morfológica con la displasia, las células con infección vegetativa tienen un contenido de DNA euploide (es decir, diploide o poliploide). La producción de DNA viral es en un

promedio de 50 a 200 dentro de cada núcleo afectado. Por ello, las infecciones vegetativas son fáciles de detectar por métodos de hibridación "in situ". En las capas superiores, los sucesos "tardíos" en el ciclo vital viral (los que participan en la formación de viriones), producen un efecto citopático característico. Tal colilocitosis se caracteriza por un acúmulo degenerativo de cromatina de la célula huésped, colapso nuclear y formación de vacuolas citoplásmicas. Dado que el efecto citopático viral ocurre solo en células en etapa terminal de la diferenciación (muertas o moribundas), los colilocitos nunca pueden transformarse en malignos.

Las infecciones vegetativas son distintas de los tipos de VPH de bajo riesgo. Sin embargo, al menos 10 a 15 % de las lesiones cervicales histológicamente benignas contienen tipos de VPH de alto riesgo. (5). Existen niveles variables de expresión y el tipo de interacción de la célula y el virus se esquematiza en la figura 1.

COMPLICACIONES

Las lesiones por condiloma pueden aumentar de volumen y proliferar durante el embarazo, de forma tan espectacular, que obligue a tomar decisiones acerca del parto. Las lesiones no manifiestas pueden resultar netamente visibles por vez primera durante el embarazo. En

ocasiones, una masa voluminosa de condilomas puede cubrir el periné y ocluir la vagina y el cuello, hasta el punto de provocar muchas molestias, limitar la movilidad, e impedir el orinar o defecar. Con tales lesiones voluminosas el peligro de distocia y de hemorragia grave impide el parto vaginal. (7 13). Dada la indole friable de los tejidos condilomatosos, la hemostasia puede ser casi imposible, y los desgarros casi extenderse a órganos vecinos como la uretra y el recto, incluso cuando la reparación quirúrgica es posible, se ha señalado una curación tardía seguida de dehiscencia perineal y, en ocasiones, formación de fistulas. Por lo tanto, si estas lesiones extensas no pueden erradicarse durante el embarazo, un tocólogo prudente recomendaría la cesárea, de tal manera que el recurrir a esta o permitir el parto vaginal depende del volumen, localización y número de lesiones. (4,29 30,58).

Los condilomas voluminosos que afectan grandes áreas del periné tienen tendencia a la infección secundaria por bacterias vaginales y / o rectales, esto predispone a infectar al feto durante el parto. Estos condilomas infectados también pueden proporcionar un nido para la corioamnionitis, sobre todo en embarazos complicados ruptura prematura de membranas. Aparte de estos problemas obvios, pero poco frecuentes, la preocupación mayor es la posibilidad

la infección fetal durante el parto. Se han registrado condilomas congénitos en vías respiratorias y en vías genitales de criaturas nacidas de madres con verrugas venéreas. (31).

DIAGNOSTICO

Es de sustancial importancia el desarrollo de un método para la detección del VPH así como de su tipo. En el presente ya no se promueve el cultivo del virus en células o bien el diagnóstico con métodos inmunológicos, ya que de acuerdo a Schneider (2), sólo la detección del DNA del VPH da la confirmación de la presencia o ausencia del virus.

Existen varios métodos del DNA del VPH para su identificación por hibridación como son: Hibridación de mancha de Northern, Hibridación de mancha puntiforme, Hibridación con filtro in situ e Hibridación in situ. Dentro de los nuevos métodos están: La técnica de slot (pista) y card (tarjeta), Hibridación con mancha, Hibridación con sonda vector, Hibridación sandwich, Hibridación de ácidos nucleicos, Tinción de inmunoperoxidasa del antígeno de la cápside y la amplificación de VPH- DNA, siendo el preferido el Análisis de enzimas junto con la Hibridación Southern Blot. Y de los métodos para obtener las muestras, se ha visto que el lavado cervicovaginal es mejor en comparación con el uso del cytobrush (2, 32, 57).

Por otro lado la citología exfoliativa cervicovaginal es un método efectivo para detectar VPH y displasia cervical, siendo este un procedimiento de consultorio no penetrante que puede repetirse fácilmente si es necesario. Tomando en cuenta la multifocalidad de las infecciones por VPH, el frotis es superior a la biopsia porque permite el estudio de grandes áreas del mismo sitio en una sola muestra, y no necesita técnica de fijación o tinción especial. (5). Sin embargo, la citología en una paciente con lesión cervical puede resultar falsa negativa si la muestra es inadecuada, o bien si la interpretación fue incorrecta. Las falsas negativas de una citología vaginal confirmado por muestra histológica, puede ser de un 10 hasta 50%, por lo que es necesario que existan métodos más confiables para la detección de estas lesiones premalignas. (2,32).

Las células más importantes para el diagnóstico citológico de los condilomas son: los coilocitos, (célula en globo o con halo), patognomónicas del VPH, son células planas de tipo intermedio, tienen una gran cavidad que circunda a un núcleo atípico, como un gran espacio de bordes bien definidos, es frecuente que tenga dos o más núcleos, la cromatina nuclear suele ser granulosa o poco definida y como regla hay hiperchromasia, el citoplasma está condensado en un anillo periférico de aspecto vidriado, que con toda seguridad se debe a la condensación de tonofilamentos. La reacción de

tinción del citoplasma varia de eosinofila a anfofilica y profundamente basófila, puede además haber gránulos eosinofílicos queratohialinos en el citoplasma (2,34).

Los disqueratocitos es la segunda característica patognomónica, se trata de células superficiales pequeñas que forman acúmulos tridimensionales, los cuales corresponden a queratinización prematura en forma de un citoplasma eosinofílico denso, y sus núcleos se observan opacos, hiperocrómicos e irregulares. Existen otros signos diagnósticos asociados como son: Bacterias, Cocoides, Carionrexis, paraqueratosis e hiperqueratosis, binucleación y multinucleación y halos perinucleares. (2,5,55)

Desde principios de siglo se conocen las características microscópicas del condiloma acuminado exofítico clásico. La identificación más reciente del llamado condiloma plano, como forma subclínica de infección por VPH, ha hecho a esta enfermedad la lesión más frecuente del epitelio plano del aparato genital. (5). La mayoría de los condilomas muestran una superficie de células disqueratóticas con núcleos grandes, irregulares y oscuros, y alguna uniformidad en las capas epiteliales profundas. Los condilomas atípicos, muestran coilocitos con grandes núcleos hiperocrómicos que, además de ser pequeños y picnóticos tienen mitosis anormales. (9).

El diagnóstico colposcópico de VPH subclínico se caracteriza por una lesión acetoblanquesina o una lesión pequeña como copos de nieve, de bordes irregulares, dentados, angulares o en forma de pluma y por la presencia de lesiones satélites que se extienden más allá de la zona de transformación, cada una de estas manchas blancas corresponde a un punto de epitelio paraqueratótico que cubre a un capilar intraepitelial prominente. (5). Las imágenes capilares pueden ser intensas y muchas veces se confunden con el mosaicismo y la puntuación característicos del NIC 2-3. Pero, la imagen vascular de la infección subclínica está compuesta por vasos de pequeños calibre, uniforme, dispuestos al azar y libremente, muchas veces formando una red que recuerda raras telas de araña. (2).

Las partículas virales y la cápside proteica algunas veces se detecta in vivo dentro de las lesiones benignas por microscopía electrónica o por inmunquímica. Sin embargo, estas raramente están presentes dentro de las lesiones premalignas o en las lesiones invasoras. Afortunadamente la habilidad para determinar el ácido nucleico viral por medio del DNA recombinante, ha hecho posible la detección de la secuencia del genoma del papiloma virus en alta proporción dentro de lesiones premalignas y malignas (19).

Comparando la precisión diagnóstica de los estudios citológicos e histológicos, con los resultados de las técnicas de detección de biología molecular, hemos aprendido que el diagnóstico microscópico de infección por VPH es altamente específico, aunque no muy sensible. Parece ser que sólo 10 al 50 % de las infecciones por VPH pueden diagnosticarse en frotis o corte histológico (5).

TRATAMIENTO

PRINCIPIOS:

Existen múltiples opciones en el tratamiento del condiloma acuminado en pacientes embarazadas y no embarazadas, sin embargo ninguno hasta ahora es el ideal. El tratamiento de este virus aún en pacientes no embarazadas, no es simple, y la elección dependerá del tamaño de la lesión, del sitio donde se localicen y del número de las lesiones. Algunos de los manejos conocidos están contraindicados en el embarazo. (10,15,24).

En vista del constante clima de litigio que se vive en los EU, además de la seriedad de esta enfermedad, se está buscando cual es el mejor tratamiento durante el embarazo. (15). Muchas lesiones sin tratamiento pueden regresar espontáneamente en un lapso de 6 a 12 meses, al paracer debido a la respuesta celular y humoral. (38).

Cualquier intento de " erradizar " el virus del aparato genital con tratamiento local o con procedimientos destructivos, inevitablemente será fallido, a menos que se trate también el cuello uterino y la porción proximal del endocervix. Es más, dada la dificultad que algunos investigadores reconocidos han tenido, para erradicar la enfermedad subclínica con procedimientos ablativos extensos con laser de CO2 (85% de las pacientes tuvieron persistencia o recurrencia a los 3 meses), es obvio que, aunque se destruyan todos los signos clínicos del condiloma (y se elimine el dolor y la hemorragia) es muy poco probable y tal vez impracticable imaginar que el virus se elimina por completo de las vías genitales. La presencia de VPH latente en tejido de aspecto clínico normal a 1.5 cm de distancia de las lesiones visibles de modo natural o con colposcopio, complica todavía más los intentos de erradicación del VPH del aparato genital. Estos conceptos tienen una mayor importancia potencial, pues no se sabe si el riesgo de transmisión materno fetal es menor en las pacientes con enfermedad subclínica. (4).

Los principios de tratamiento de la infección por VPH durante el embarazo son por lo general correspondientes a una de 3 categorías: 1) Infección potencial, dolor y hemorragia materna, 2) Posible distocia de partes blandas, y lo más importante, 3) Riesgo de adquirir papilomatosis

laríngea juvenil en el periodo prenatal o durante el parto al inocular las vías respiratorias fetales o neonatales (4).

Los tratamientos conocidos para la infección por VPH son: Agentes Químicos ; Agentes Físicoquirúrgicos e Inmunoterapia.

AGENTES QUÍMICOS:

Dentro de esto se encuentran: La podofilina, el 5-fluorouracilo, la bleomicina, el thiotepa, la colchicina, todos estos agentes citotóxicos generalmente no recomendados en el embarazo. A continuación analizaremos cada uno de ellos

1) PODOFILINA: Es una resina que se extrae de una planta berberidácea (*podophyllum peltatum*). Se utiliza en preparado al 20-25% en tintura de benzoina, se aplica una vez por semana por espacio de 1 a 6 horas y después se lava el sitio de la aplicación.(5). Es inefectivo en lesiones mayores de 2 cm. Y es altamente tóxica, existen 3 reportes de toxicidad sistémica con el uso de este medicamento en forma tópica, después de 12 a 24 horas de ser aplicado, manifestandose con la presencia de náuseas, vómito, estupor progresivo, hipocalcemia, parálisis flácida con progresión al coma, además de encefalopatía metabólica, alteraciones en la respiración con periodos de apnea y neuropatía periférica. Su uso en el embarazo se ha asociado con deformaciones múltiples ya que altera la circulación fetal así como la circulación materna

causando aborto, parto prematuro y muerte intrauterina. (2,15 24,27,30,35). Los condilomas muy extensos no pueden ser tratados por agentes caústicos ya que las lesiones de más de 0.5 cm son difíciles de destruir con podofilina o ácido tricloroacético. (36).

2) 5- FLUOROURACILO: Es una pirimida fluorada (antimetabolito pirimidico). Su mecanismo de acción es que, aplicado tópicamente atraviesa la piel anormal más que la normal y provoca los siguientes efectos citotóxicos: Inhibición de la síntesis de DNA, Inhibición de la síntesis de RNA, y acción inmunoestimulante. (2). Se utiliza en crema en dilución al 5% diariamente, por 10 semanas, casua como reacción secundaria eritema y edema en el epitelio queratinizado después de 2 a 14 días (5). No produce cicatrización no toxicidad sistémica y puede ser utilizado en sitios inaccesibles con otros métodos sin embargo puede absorberse después de la administración tópica, por lo que estos agentes están contraindicados en el embarazo por ser por ser citotóxicos y antimitóticos. (4,15).

3) ACIDO TRICLOROACETICO Y DICLOROACETICO : Es un agente caústico y astringente , que actúa precipitando proteínas a nivel de la aplicación local (2), y a diferencia de la podofilina, no produce inflamación y no es teratógeno por lo que no está contraindicado en el embarazo. Debido a su

fácil aplicación, relativa eficacia en pequeñas lesiones y carencia de efectos secundarios fatales, este medicamento sigue siendo el tratamiento preferido de condilomas aislados durante el embarazo. (4). Se utiliza en dilución al 50-85% en alcohol de 70 grados, la aplicación tópica produce irritación cutánea intensa que dura de 3 a 5 minutos, en tanto que los condilomas se tornan blancos como resultado de la cauterización química. (5).

4) BLEOMICINA: Este medicamento tiene una gran afinidad por el epitelio plano, se aplica en inyecciones intralesionales de 0.5 y 5 unidades cada 2 o 3 semanas, las cuales son dolorosas y provocan reacción inflamatoria. Este método parece ser ineficaz en el tratamiento contra lesiones genitales causadas por VPH (5).

5) COLQUICINA: Esta tiene actividad antimitótica ya que inhibe el crecimiento de la fase G2 del ciclo celular. Tiene un mecanismo (isto con el VPH, no hay presentación tópica por lo que su uso se restringe a la gta. (5).

6) CANTARIDINA: Es un extracto de cantáridas (un insecto), que es cáustico para la piel e induce la formación de ampollas, se ha utilizado en zonas no mucosas que no responden a formas convencionales de tratamiento. (5)

7) COLORANTE AZUL DE METILENO: Actúa como fotosensibilizador

cuando se usa como fototerapia. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar este manejo. (5).

AGENTES FISICOQUIRURGICOS: Dentro de estos encontramos:

1) **CIRUGIA:** Es adecuada para el tratamiento de lesiones pequeñas y escasas. La excisión quirúrgica puede causar hemorragia y denudación excesiva de los tejidos, que depende del tamaño de la lesión y de su vascularidad. (10,15,24).

2) **ELECTROCAUTERIO O ELECTRODIATERMIA:** Para este método se usa , hoja o asa de alambre, aunque es difícil el control de la profundidad, es mínima la necrosis tisular extensa. La curación es lenta y forma cicatriz. En lesiones grandes anales y perianales, puede ocasionar estenosis anal. (5).

3) **CRIOCIRUGIA:** Es la destrucción térmica con nitrógeno líquido, CO2 sólido o instrumentos metálicos como óxido nítrico; se puede realizar en el consultorio y no necesita anestesia. (5). La crioterapia es útil en la mujer embarazada, su aplicación en ocasiones es difícil, especialmente cuando se tienen lesiones en la parte superior de la vagina, de tal manera que se quema la mucosa adyacente, produciendo destrucción extensa de los tejidos, además de descarga genital profusa, edema y celulitis, siendo frecuentes las recurrencias. (2,10,15,24). Esta técnica puede produce cicatrices vulvares, por lo que no se

recomienda en caso de condilomas extensos. (36). Este tratamiento ha demostrado recientemente ser efectivo y seguro en los dos últimos trimestres del embarazo, requiriendo de dos sesiones antes de afirmar que estas pacientes están completamente curadas. Inclusive se ha usado en pacientes ambulatorias, sin causar hemorragia, ni necrosis o infección en el sitio del tratamiento. Pero algunos autores afirman una frecuencia de hemorragia severa del 33 % con el uso de esta técnica (10,13). Por otro lado, la crioterapia no tiene efectos adversos en el feto y no produce ruptura prematura de membranas. (13), ni tampoco altera la progresión del trabajo de parto, ya que no causa falla en la dilatación del cuello. (10).

3) RAYO LASER: Recientemente el uso del laser de CO2 se ha utilizado en el tratamiento de esta enfermedad. Sus ventajas es que tiene un aplicación precisa, disminuye el sangrado al coagular los vasos, disminuye la formación de cicatrices y delimita el tejido necrótico y la inflamación resultante así como el edema y la infección, de tal manera que es de difícil empleo en la parte alta de la vagina y el cuello. El laser de CO2 se parece al termocauterio, a la electrodiatermia y a la sonda de criocirugía ya que son instrumentos de destrucción, cuentan con dispositivos convencionales de tal manera que la propagación lateral de calor disminuye según un gradiente lineal lento. Por lo que

los tejidos vecinos deben recuperarse de los efectos perjudiciales de una quemadura difusa por conducción o de una congelación antes de que pueda iniciarse la respuesta curativa. (15,60).

Estudios realizados en embarazadas tratadas con laser de CO2 se encontraron rangos de curación del 75 al 95.5%. Las complicaciones por el uso de este método fueron parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, hemorragia difusa (cuando tenían lesiones cervicales) y corioamniotitis en el 1% aproximadamente. (24,37). Por lo que la terapia con laser no aumenta la morbilidad perinatal o materna. (15).

La vulvectomía superficial con laser tiene un mínimo riesgo en la formación de cicatrices, sin embargo esta técnica no debe ser el tratamiento de primera elección. Los procedimientos quirúrgicos con laser, tienen que ser realizados con la paciente hospitalizada y bajo anestesia, las molestias después del tratamiento se presentan por un período de 10 a 14 días. (36).

El costo de esta técnica se encuentra en 350 a 600 dolares que junto con los cargos adicionales por la hospitalización y anestesia, hacen que este procedimiento llegar a costar hasta 2000 dolares. (15).

Se ha visto que las grandes lesiones, que

condilomas no regresan espontáneamente son resistentes al tratamiento químico y quirúrgico. (15). Las recurrencias son altas durante el primer trimestre del embarazo. (33%) disminuyendo en el segundo trimestre para no encontrarse ninguna en el tercer trimestre. (24). Las recurrencias parece que dependen de la presencia de VPH latente en el epitelio mucoso normal vecino o distante, que es reactivado (más que destruido) por el traumatismo del tratamiento o bien por la disminución de la inmunidad celular en el embarazo. (2). Se ha visto que en ocasiones se desarrollan nuevas lesiones en áreas cercanas que habían sido previamente tratadas, esto puede ser por dos posibilidades: Una de ellas es que el laser riega partículas virales de las verrugas a la mucosa y piel adyacente y posteriormente se desarrollan nuevos condilomas. (24).

La falla en el tratamiento de condilomas con laser es tan baja como del 5%, esto es atribuido a: 1) La precisión con la que la energía radiante del laser llega a la lesión, 2) La profundidad para penetrar en la piel (1 mm aproximadamente), con lo cual rebasa la base de la lesión. Por otro lado la intensidad del calor de la energía laser ocluye capilares y vasos sanguíneos hasta de 1 mm de diámetro por lo que el manejo de esta técnica no provoca hemorragia. Sin embargo, durante el embarazo, puede haberla al parecer debido a que los vasos en la base de las lesiones

son mayores de 1 mm. (5).

El laser por vaporización destruye condilomas incluyendo tejidos normales, el tejido necrótico no aparecerá en el sitio del tratamiento pero la reacción inflamatoria irrita la terminaciones nerviosas y causa dolor por lo que consecuentemente la recuperación será rápida.

Otro tipo de laser es el YAG-neonymium el cual penetra más profundamente en la piel o mucosas y coagula mejor los vasos, hecho importante en el embarazo pero este método es más costoso, por lo que sólo se encuentra en algunos centros hospitalarios. (5,10).

Muchos investigadores recomiendan que el tratamiento definitivo de esta enfermedad durante el tercer trimestre del embarazo debe ser diferido hasta el periodo del postparto y realizar operación cesárea en pacientes con lesiones vulvares o vaginales. (10,13)

INMUNOTERAPIA

1) INTERFERON: Los interferones son hormonas moduladoras de glucoproteínas inmunitarias que demostraron actividad in vitro e in vivo contra una gran variedad de enfermedades virales, incluyendo VPH genital. Sin embargo, no cuentan aún con la aprobación de FDA en EU para tratar el condiloma genital. Durante el embarazo, se ha demostrado que la

inyección intralesional una o dos veces por semana es muy eficaz (tasa de respuesta del 60 %), para erradicar los condilomas vulvares y perianales, aunque no se trata el virus latente en la piel normal circundante; son comunes los efectos secundarios sistémicos, como la fiebre, leucocitosis y un síndrome similar a la gripe. (40,41,42,43). Los interferones están contraindicados en el embarazo (4) ya que pueden impedir la función normal hepática, de médula ósea e inmunitaria. (5).

PAPILOMATOSIS LARINGEA JUVENIL (PLJ)

La infección neonatal de la PLJ es rara, tiene una probable incidencia entre 1 por 1000 a 1 por 4000. En los EU se ha estimado la incidencia de 7.1 por millón. Existe predilección por el sexo masculino en proporción de 7:1, se sabe que en la pubertad existe una regresión espontánea probablemente relacionado con factores hormonales.(31).

Es posible la transmisión del VPH de una madre con condilomas en el tracto genital inferior a su recién nacido (6,10,13,24,31). Aunque no hay pruebas directas que los comprueben, muchos estudios han encontrado que del 40 a 65% de los niños que desarrollaron PLJ fueron hijos de madres infectadas y que la contaminación se dió por el paso de estos a través del canal del parto, además de que parece que la aspiración de meconio incrementa la implantación de este

virus. (2,4,8,15,25,44). Por lo que el recién nacido pueda adquirir tanto papilomas laríngeos como perianales. (10). Es un hecho además, que tanto los papilomas laríngeos como los condilomas genitales contienen los mismo tipos de VPH: 11,6. (2,24).

Por otro lado se ha pensado que el feto puede ser también afectado "in utero", ya que se reportó un caso de un producto obtenido por operación cesárea, sin antecedentes de ruptura prematura de membranas y que su madre presentaba lesiones condilomatosas alrededor del orificio anal, esto nos hace pensar que este producto adquirió la enfermedad de su madre por vía transplacentaria. (45).

En un estudio realizado por Sedlacek (46), se tomaron muestra de aspirado nasofaríngeo de los recién nacidos, cuyas madres estaban infectadas con VPH y se analizaron con técnica de hibridación de DNA, encontrándose que, el 36.5% de las muestras estaban contaminadas con VPH, con lo cual comprobamos la transmisión perinatal del virus.

En otro estudio se tomaron muestras de líquido amniótico y se analizaron con la misma técnica y se encontraron 2 muestras positivas de 13, apoyando la teoría de la transmisión in utero, donde se afirma que los productos desarrollan PLJ por deglución del líquido amniótico que contiene DNA del VPH o el virus intacto. (4).

Por otro lado la probabilidad de transmisión postnatal por contacto con un individuo u objetos infectados no puede ser excluida, pero no parece ser la más adecuada. Estas aseveraciones ignoran cuidadosamente la odiosa posibilidad de que la actividad sexual o el abuso durante la infancia pudiera producir transmisión materna o paterna a los hijos, así como la posibilidad de transmisión de VPH a recién nacidos por fomites, como los chupones. (4,8,13,47).

La PLJ puede ser catastrófica, produciendo una alta morbilidad, siendo la obstrucción respiratoria la más seria complicación, además no existe tratamiento curativo para la misma y las recurrencias son la regla, en algunos infantes han sido necesarios hasta 100 sesiones de tratamiento por lo que se considera que la infección por VPH no debería ser ignorada durante el embarazo. (10,13,15,48).

Este es el tumor laríngeo benigno más frecuente más frecuente en los niños, el periodo de incubación es usualmente de 3 meses, pero el rango es de 0 a 20 meses, sin embargo se han reportado casos en niños de hasta 7 años. (31 49). Puede causar masas múltiples multilobuladas de tejido suculento verrugoso y rojizo. Ocasionalmente se infecta, produciendo dificultad respiratoria. Las áreas laríngeas que se afectan incluyen las cuerdas vocales (siendo estas el sitio predominante), las cuerdas falsas, el aritenoides, la

epiglotis y frecuentemente la traquea. La lesión raramente es mayor de 1 cm de diámetro. Los principales síntomas que produce son disfonía, pérdida de la voz, estridor y disnea. En los casos no tratados cuando estas lesiones crecen mucho puede presentarse insuficiencia respiratoria y cianosis, de tal manera que se hace necesario el uso de la traqueostomía para evitar la asfíxia y la muerte. (2,24,31,49,50).

Algunos autores afirman que indispensable una cesárea para la terminación de un embarazo en una mujer con este problema y evitar así las complicaciones al recién nacido, sin embargo hay que tomar en cuenta que aunque esta medida protegerá al producto de no desarrollar PLJ, no hay que olvidar que todo procedimiento quirúrgico tiene sus riesgos y esto no lo protegerá de la transmisión in utero o transplacentaria, de tal manera que otros investigadores piensan que a pesar de la morbilidad y mortalidad asociadas con PLJ, la proporción de infección es tan baja que no justifica la cesárea de rutina. (2,4,8).

OBJETIVOS

1) Conocer la frecuencia de la infección por VPH durante el embarazo en nuestro medio.

2) Hacer el diagnóstico oportuno principalmente de pacientes que pertenecen a población dispersa que no acude a los servicios de salud, por un método simple, económico, y accesible como es la citología vaginal con técnica de papanicolaou.

3) Determinar si existe relación o asociación de la infección por virus del papiloma humano con la práctica del coito anal, así como con la promiscuidad sexual.

HIPOTESIS

H1) La infección por virus del papiloma humano es la infección viral de transmisión sexual más frecuente en los genitales femeninos, siendo la citología un buen método para diagnosticar la infección por virus del papiloma humano en población abierta.

H0) La infección por virus del papiloma humano no es la infección viral de transmisión sexual más frecuente en los genitales femeninos, no siendo la citología un buen método para diagnosticar la infección por virus del papiloma humano en población abierta.

JUSTIFICACION

La frecuencia de infección por virus del papiloma humano en el aparato genital como un enfermedad de transmisión sexual, ha aumentado notoriamente en nuestro medio y en el mundo, circunstancia que puede empeorar por el estado de inmunosupresion fisiológica durante el embarazo, haciendo crecer las lesiones de tal manera que pueda causar distocias durante el parto, además de la papilomatosis laríngea juvenil que puede adquirir el producto por su paso por el canal del parto, justificaria mi investigación sin considerar el riesgo potencial a mediano plazo de desarrollar lesiones precursoras de cancer cervicouterino, principal neoplasia en la mujer en nuestro hospital y en el país.

MATERIAL Y METODOS

La metodología empleada en este estudio fue, un diseño de investigación clínica, descriptiva, longitudinal, observacional prospectiva, explicativa y exploratoria.

Se estudiaron 1000 pacientes embarazadas, que acudieron a la consulta externa por primera vez, para control prenatal en el Hospital General de México de la SSA en el periodo comprendido entre el 27 de febrero de 1991 al 25 de mayo de 1991.

De cada una de las pacientes se obtuvo la siguiente información: Nombre, Edad, Inicio de vida sexual activa, fecha de la última regla, Fecha probable del parto, Número de gestaciones, Partos, Abortos y Cesáreas, Edad gestacional, Número de compañeros sexuales, y Práctica de coito anal. Además se les realizó exploración física con la inspección de genitales externos y especuloscopia sin emplear lubricante ni antiséptico, se tomó citología cervical con espátula de aire a nivel de la unión escamocolumnar. Se hizo una clasificación para las pacientes con lesiones en vulva, vagina o cervix, siendo vulva 1 si había lesiones que sumadas fueran menos de 1 cm, 2 si sumadas fueran de 1 a 5 cm y 3 si eran de más de 5 cm, lo mismo para vagina.

Las pacientes que resultaron con citologías

anormales: Cándida, Tricomonas, Gardnerella, etc. se les dió tratamiento específico y las que resultaron con infección por virus del papioma humano o Neoplasia intraepitelial cervical se enviaron a la Unidad de Oncología.

Los datos se agruparon en gráficas, se obtuvieron porcentajes y la media estadística.

RESULTADOS

De las 1000 pacientes estudiadas, encontramos que:

En cuanto a los GRUPOS DE EDAD el rango fue de 13 a 44 años, predominó el grupo de edad de los 21 a 25 años (34.3%) y la edad promedio fue de 23.6 años. (figura 2). Lo cual indica que nuestras pacientes embarazadas es una población joven.

El IVSA se encontró con un rango de 8 a 35 años, con promedio de 18 años, resultados similares tanto para las pacientes que tenían infección del virus del papiloma como las que no lo presentaron.

El NUMERO DE EMBARAZOS tuvo un rango de 1 hasta 12. Siendo el 37.8% de primigrávidas, 25% secundigrávidas y de tres gestaciones o más el 37.2 %, con un promedio de gestaciones de 2, y no hubo diferencias entre las pacientes sanas y las infectadas. (figura 3)

La EDAD GESTACIONAL fue como promedio fue de 29 semanas. 5.1% correspondieron al primer trimestre o de menos de 12 semanas, 39.7% al segundo trimestre o de 13 a 28 semanas y 55.2% al tercer trimestre o mayores de 29 semanas (figura 4), tampoco hubo diferencias entre las sanas y las infectadas.

El rango del NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES fue de 1 a 10, con promedio de 1.2, para los dos grupos de pacientes.

2.4% de las pacientes alguna vez han realizado COITO ANAL.

En el RESULTADO DE LAS CITOLOGIAS encontramos que la mayoría correspondió a resultados normales en 79.2%; Cándida Albicans en 8.5%; Condilomas en 4.9%; Tricomonas en 3.4%; Gardnerella en 3.1% y Torulopsis en 0.4 %. Los resultados en que encontramos asociado al condiloma con otra entidad fueron: 1 caso (0.1%) de Condiloma asociado con Cándida, 1 caso (0.1%) de Condiloma asociado con Tricomona, 1 caso (0.1%) de Condiloma asociado con Gardnerella, 1 caso (0.1%) de Condiloma asociado con displasia moderada y la asociación de dos microorganismos diferentes fue de 1 caso (0.1%) de Cándida asociado con Tricomona. (figura 5).

Se encontraron LESIONES MACROSCOPICAS en 40 pacientes (4%), de las cuales solamente se asoció a citología positiva en 9. Las lesiones vulvares fueron las más frecuentes. En algunas pacientes tenían lesiones en los 3 sitios (vulvares, vaginales y cervicales). Las vulvares que sumadas fueran menores de 1 cm se encontraron 11 casos, de 1 a 5 cm en 11 casos también y de más de 5 cm en 7 casos. Las lesiones vaginales que sumadas fueran menor

de 1 cm se encontraron en 2 casos, de 1 a 5 cm en 5 casos y mayores de 5 cm en 4 casos. Las lesiones cervicales que sumadas fueran menor de 1 cm se encontraron en 3 casos, de 1 a 5 cm en 1 caso y de más de 5 cm en 2 casos. (figura 6).

DISCUSION

El grupo de edad comprendió entre los 13 y 44 años, con promedio de 23.6 años que representa una población joven, concordando con las estadísticas del país.(10)

El inicio de vida sexual activa fue como promedio de 18 años, con un rango de 8 a 35 años, evento que repercutirá en la salud reproductiva de la mujer ya que la predispone a un mayor riesgo para contraer enfermedades de transmisión sexual, riesgos reproductivos y el desarrollar tempranamente carcinoma cervicouterino o sus lesiones precursoras.(47).

El 55.2% de las pacientes embarazadas acuden a control prenatal por primera vez en el último trimestre del embarazo en nuestro Hospital, por lo que el control prenatal es insuficiente, con pocas posibilidades de establecer medidas profilácticas desde el principio del embarazo, lo cual refleja que en este medio es la que prevalece. (10)

La mayoría de las pacientes fueron primigrávidas (37.8%)

En cuanto al número de compañeros sexuales de nuestras pacientes, fué de uno en promedio, tanto para las sanas, como para las que tenían infección por virus del papiloma humano, resultados que no concuerdan con lo

reportado en la literatura. Lo cual se puede explicar al no tener datos del compañero sexual de estas pacientes, ya que no se tomó citología uretral de las parejas por no acudir a su cita, reflejando una muy pobre cultura médica y apoyo a su compañera. (5)

En cuanto a la práctica de coito anal, se encontró que el 2% de las pacientes la realizaron, tanto las sanas como las infectadas, práctica que puede considerarse de riesgo por la alta frecuencia de lesiones macroscópicas en la región perianal y que no reflejó en nuestro medio estudio ninguna diferencia entre las mujeres sanas y las enfermas.

Encontramos que 49 pacientes tuvieron citologías con condilomas y otras 5 más condilomas asociado con otros microorganismos, dando un total de 54 citologías positivas. En 40 pacientes encontramos lesiones clínicas a simple vista, y confirmadas por citología solamente en 9. Por lo tanto el total de casos con infección por VPH en 1000 fue de 85 (8.5%), mayor que lo reportado por otros autores (0.5 - 3% durante el embarazo). (5). Hay dificultad diagnóstica para las infecciones por virus del papiloma humano ya que la inspección clínica y la citología son insuficientes para detectar todos los casos, por lo que varios han efectuado pruebas de hibridación de DNA encontrando de 10 a 50 % de falsas negativas para la citología pudiendo afirmar que, en

nuestro medio hay una mayor frecuencia de esta entidad, si se pudiera emplear esta laboriosa y costosa técnica.

El microorganismo más frecuente encontrado por citología fue la *Cándida Albicans*, lo cual concuerda con lo reportado con otros autores.(62)

Solamente el 20% de las pacientes embarazadas que acuden al hospital tienen citología anormal, lo cual con lo concuerda con lo reportado por otros autores. (6).

De esta serie encontramos únicamente una paciente con NIC (displasia moderada) (.1%), resultados similares a lo reportado en la bibliografía sobre el tema.(47)

CONCLUSIONES

1) Existe una alta frecuencia de infección por virus del papiloma humano detectado por citología y por clínica en genitales de mujeres embarazadas (8.5%, siendo mayor que lo reportado en muchas series, por lo que la citología vaginal debe ser un estudio de rutina en toda mujer embarazada.

2) Solo en 22 % de las pacientes se hizo el diagnóstico por citología en pacientes con lesiones macroscópicas por lo que hay que recordar que la citología da falsas negativas en un 10 a un 50% , lo cual se ha demostrado por hibridación de DNA. Sin embargo hasta la fecha se considera la mejor técnica para diagnóstico de infección por virus del papiloma humano en la población abierta, ya que mejores técnicas de diagnóstico no están al no están al alcance de todos los centros hospitalarios por ser costosas y complejas.

3) En este estudio no hubo influencia del inicio de vida sexual activa, el número de gestaciones , el número de compañeros sexuales y la práctica de coito anal, en el desarrollo de esta enfermedad, sin embargo no fue posible interrogar al compañero sexual, ya que si este tiene una alta promiscuidad tendrá mayor riesgo de contagiar a su pareja.

FAMILIAS DE VIRUS ANIMALES Y HUMANOS

CARACTERISTICAS	FAMILIAS DE VIRUS
Doble cadena de DNA, con envoltura	POXVIRIDAE IRIDOVIRIDAE HERPESVIRIDAE
Doble cadena de DNA, sin envoltura	ADENOVIRIDAE PAPPOVAVIRIDAE
Simple cadena de DNA, sin envoltura	PARVOVIRIDAE
Doble cadena de DNA, sin envoltura	RENOVIRIDAE
Cadena simple de RNA, con envoltura	TOGAVIRIDAE
Ausencia de DNA en la replicación	Coronaviridae
Sentido negativo del genoma	Paramyxoviridae
Genoma no segmentado	Rhabdoviridae
Genoma segmentado	Orthomyxoviridae Bunyaviridae Arenaviridae
Con un paso de replicación de DNA	Retroviridae
Cadena simple de RNA sin envoltura	Picornaviridae Calciviridae

TABLA 1 (Clínica de Ginecología de Norte América 1989)(12).

TIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

GRUPO A	HPV tipo 1	Verrugas plantares, verrugas comunes.
GRUPO B	HPV tipos 2 3,10,27,28, 29.	Verrugas planas, verugas comunes.
GRUPO C	HPV tipo 4	Verugas comunes.
GRUPO D	HPV tipos 5 8,9,12,14, 15,17,19,25 36,38,46,47 49,50.	Epidermodisplasia Verruciforme y (menos frecuente) queratosis actínica y queratoacantoma.
GRUPO E	HPV tipos 6, 11,13,43,44, 45	Mucosas, condiloma plano, exofítico, papiloma laríngeo, lesiones cervicales, hiperplasia focal epitelial de Heck.
GRUPO F	HPV tipo 7	Verrugas comunes (Carniceros).
GRUPO G	HPV tipos 16, 31, 51,52,53.	Mucosas, Condiloma plano, lesiones cervicales precancerosas, papulosis bowenoide, cancer genital
GRUPO H	HPV tipos 18, 32,42	Mucosas, condiloma plano, lesiones precancerosas, cancer cervical, papulosis bowenuiode.
GRUPO I	HPV tipo 26	Verrugas comunes.
GRUPO J	HPV TIPO 30	Carcinoma Laríngeo, condiloma exofítico.
GRUPO K	HPV tipo 33	Cancer cervical.
GRUPO L	HPV tipos 34 48	Papulosis bowenoide y enfermedad Bowens.
GRUPO M	HPV tipo 35	Cancer cervical.
GRUPO N	HPV tipo 39	Papulosis Bowenoide, cancer cervical.
GRUPO O	HPV tipo 41	Verrugas planas.

(1).

TABLA II. Clínica de ginecología de Norte América 1989.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

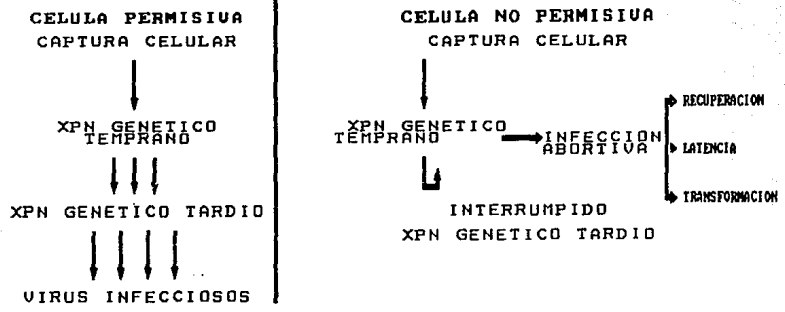
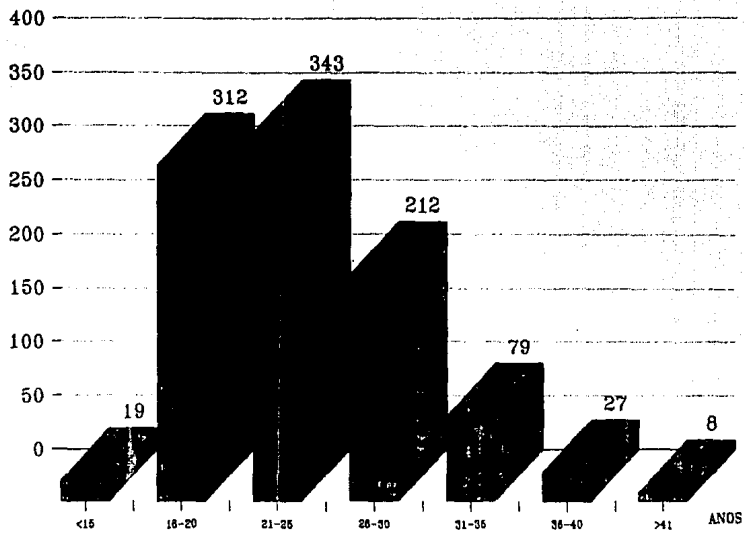
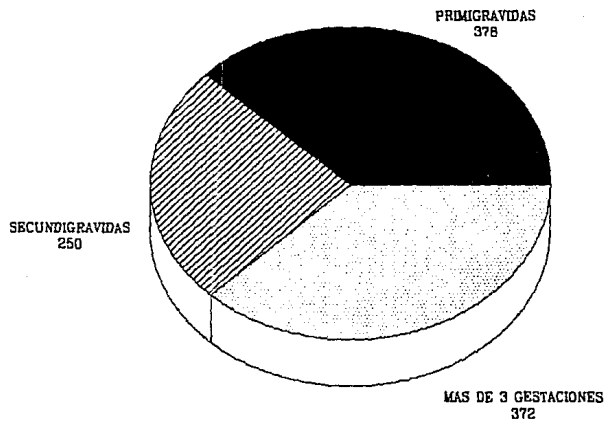


FIGURA 1. TIPO DE INTERACCION : CELULA-VIRUS



GRUPOS DE EDAD

FIGURA 2



GESTACIONES

FIGURA 3

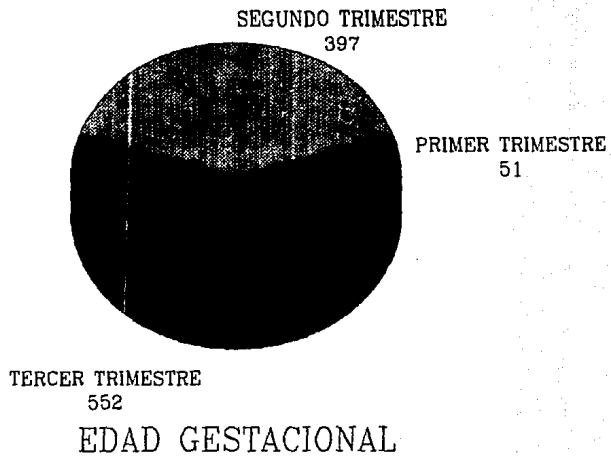
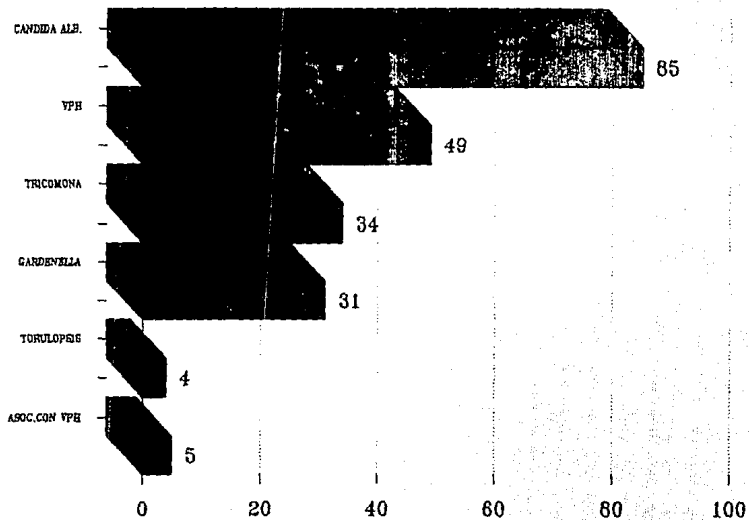


FIGURA 4



CITOLOGIAS ANORMALES

FIGURA 5

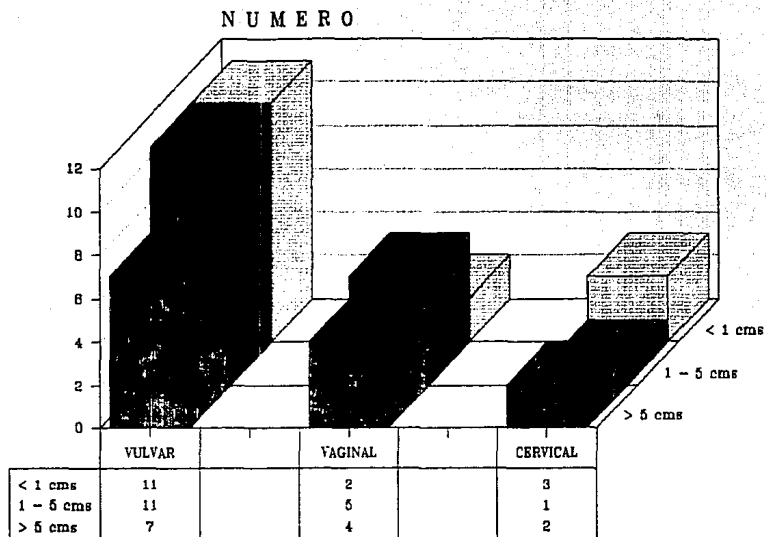


FIGURA 6

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Beuter Karl. Human Papillomavirus Infection. J Am Acad Dermatol. 1989. 20 111-123.
- 2.- Russell A y col. Human Papillomavirus. Clinics Obstet Gynecol 1987 7:2.
- 3.- Roman Ann, Kenneth. Human Papillomavirus DNA associated with foreskins of normal newborns. J Infect Dis 1986 153 5 855-60.
- 4.- Baker D y col. Venal Diseases in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1990 33:2.
- 5.- Brady K y col. Pregnant Genital Human Papilloma Virus Infection. Clin Obstet Gynecol. 1989. 32:1.
- 6.- Fife K Rogers R. Zwici B. Syntomatic and asyntomatic cervical infection with human papillomavirus during pregnancy. J Infect Dis 1987. 156: 6 904-11.
- 7.- Meissels A. Morin C. Human papillomavirus and cancer of uterine cervix. Gynec Oncol 1981 12 111-23.
- 8.- Shan K, Kasima H. Polk F. Rarity Cesarean delivery in cases on juvenile onset respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol 1986. 68:b 795-99.
- 9.- Miles P, Herrera G., Greenberg H. Eckberg D. Condylomas of uterine cervix initially interpreted as squamous carcinoma: A report of 4 cases including a lesion resbling the buschke-loeswenstein giant condylomata. Gynecol Oncol 1986 24 236-46.
- 10.- Matsunaga J, Bergman A, Bhatia N. Genital Condylomata acuminata in pregnancy effectiveness safety and pregnancy outcome following cryotherapy. Brith J Obstet Gyneacol 1987 94 168-72.
- 11.- Fields B, Knipe. Introduction of virology. Raven Press New York. 1985 1-5.
- 12.- Murphy F. Virus Taxonomy. Virology. Raven Press New York 1985 7-25.
- 13.- Bergman A, Matsunaga J, Narender Bhatia. Cervical cryotherapy for condylomata acuminata during pregnancy. Obstet Gynecol 1987 69:1 47-50.

- 14.- Kando K, Lindheim S. Increased frequency of detection of human papillomavirus desoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988 161:1 50-4.
- 15.- Schwartz D, Greenber M, Daound Y, Reid R. Genital condylomata in pregnancy. Use of trichloroacetic acid and laser therapy. Am J Obstet Gynecol 1988 158:6 1407-16.
- 16.- Parisi L, Shigeru Y, Fellar M. Transformation of human fibroblast and keratinocytes With Human Papillomavirus type 16 DNA. J Virol 1987 1061-66.
- 17.- Kaur P, McDoogall J. Characterization of primary Human Keratinocytes transformed by human papillomavirus type 18. J Virol 1988 62 1917-24.
- 18.- Lorinez A, Quinn A y col. Cloning and partial DNA sequencing of two new human papillomavirus types associated with condylomata and low grade cervical neoplasia. J Virol 1989 63 2829-34.
- 19.- Reid R, Greenberg M, Jenson B et al. Sexually transmitted papillomaviral infection: The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. Am J Obstet Gynecol 1987 156:1 212-22.
- 20.- Moskaluk C, Basria D. Interaction of Bovine Papillomavirus type 1 E2 transcriptional control protein with the viral enhancer. J Virol 1988 1925-31.
- 21.- Grand K, Doober J et al. Phosphorylation of Human Papillomavirus type 1 E4 proteins in vivo and in vitro. Virology 1989. 170 201-13.
- 22.- Brigatti D, Myerson D et al. Detection of viral genomes in cultured cells and paraffin-embedded tissue section using biotin-labeled-Hybridization probes. Virology 1983 126 32-50.
- 23.- Chou Chi, Gilden R. Identification of Human Papillomavirus E2 protein in genital tract tissues 1983 123 32-50.
- 24.- Ferency A. Treating genital condylomata during pregnancy carbon dioxide laser. Am J Obstet Gynecol 1984 148:1 9-12.

- 25.- Eitaiha M, Amshei A, Shonberg I. Condylomata acuminata in infant and mother. Report of a case. Dis Col and Rect. 1978 21:5 369-71.
- 26.- Naghashfar Z, Mc Donnell P. Genital tract papillomavirus type 6 in recurrente conjuntival papilloma. Arch Ophthalmol. 1986 104 1814-15.
- 27.- Malfetano J, Cesar Marin A, Malfetano J. Laser treatment of condylomata acuminata in pregnancy. J Reprod Med 1981 26:11 574-6.
- 28.- Gay R, Jones R. Relationship between cervical condylomata pregnancy and subclinical papillomavirus infection. J Reprod Med 1985 30:5 393-99.
- 29.- Bornstein J, Kaufman R, Adam Adler. Human papillomavirus associated neoplasia. Acta Obstet Gynecol 1987 70:1 75-80
- 30.- Young R, Acosta R, Kauffman R. The treatment of large condylomata acuminata pregnancy. Obstet Gynecol 1973 41:1 65-73.
- 31.- Halder C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomavirus and maternal condylomata acuminata. J Reprod Med 1986 31:9 804-6.
- 32.- Goldberg G, Vermund S et al. Comparason of citobrush and cervicovaginal lavage sampling methods for detection of genital human papillomavirus. Am J Obstet Gynecol 1989 16:6 1669-72.
- 33.- Burk R. HPV of cervix detected by cervicovaginal lavage and molecular hybridazation. Correlation with biopsy result and papanicolau smear. Am J Obstet Gynecol 1986 154:5 982-89.
- 34.- Wiess M, Kasima H. Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis. Laryngoscope 1983 93 45-8.
- 35.- Slater G, Rumanck B, Peterson R. Podophyllin poison. Sisticemic toxicity following cutaneous aplication. Obstet Gynecol 1986 52:1 94-5.
- 36.- Reid R. Superficial laser vulvectomy 1: Eficccacy of extended superficial ablation for reflectory and very extensive condylomas. Am J Obstet Gynecol 1985 151:8
- 37.- Hankins G, Hammond T. Use of vaporization for management of extensive genital tract condylomata acuminata during pregnancy. J Infect Dis 1989 159:5 1001-2.

- 38.- Reid R. Superficial laser vulvectomy. III A new surgical technique for appendage conserving ablation for refractory condylomas and vulvar intraepithelial neoplasia. Am Obstet Gynecol 1985 152: 5 504-9.
- 39.- Eron L J et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. New England J Med 1986 315 1059-64.
- 40.- Friedman -Kien. Natural interferon Alfa for treatment of condylomata . JAMA 1988 259 533-38.
- 41.- Gall S A, Hugnes CE et al. Efficacy of human lymphoblastoid interferon in the therapy of resistant condylomata acuminata. Obstet Gynecol 1986 67 643-51.
- 42.- Oisen E et al. Comparative study os sistemic interferon alfa - nisotretinoin in the treatment of resistant condylomata acuminata . J Am Acad Dermatol 1989 20 1023-30.
- 43.- LebwohlM, Contard P. Interferon and condylomata acuminata. Int J Derm 1990 29 699-705.
- 44.- Quick C, Watt S. Relationship between condylomata and laryngeal papilloma. Ann Otol 1980 89 467-71.
- 45.- Lehnec H. Condylomata acuminata and mode of delivery. Gerurtsnilfe Perinatol. 1988. 192:2 96-9.
- 46.- Sedlacek T, Lindheim S. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. Am J Obstet Gynecol 1989 161:1 55-69.
- 47.- Chen Yn, Chung Hua Fu Chan. Clinicopathologic analysis of condylomata acuminata of vulva in 165 cases 1989. 91:3 124-5.
- 48.- Mounts P, Shan K. Viral etiology of juvenile and adult -onset squamous papilloma of larynx. Proc Natl Acad Sci 1982 59 5425-9.
- 49.- Oleske J, Kuchnick T, Newark. Juvenile papilloma of larinx. Am J Dis Child 1971 121 417-19.
- 50.- Singleton G, Adkins W. Cryosurgical treatment of juvenile laingeal papillomatosis. Ann Otol 1972 81 984-90.
- 51.- Wagner D, Ikergerg B. Identification of human papillomavirus in cervical smears by deoxyribonucleic

acid in situ hybridization. Obstet Gynecol 1984; 64:6
767-72.

- 52.- Burg M. Age at first pregnancy and viral etiology of cervical neoplasia. Acta Obstet Gynecol Scan 1988 67: 8 89-94.
- 53.- Gallahan D, Muller M, Schneider A et al. Papillomavirus type 56. J Virol 1989 63:11 4911-12.
- 54.- Hillianr G, Massey F, O' Toole R. Vulvar neoplasia in young . Am J Obstet Gynecol 1979 135:2 185-88.
- 55.- Lorincs A, Aciffman M. Temporal association of papillomavirus infection with cervical cytologic abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1990 162:3 645-51.
- 56.- Maenpa J, Soderstrom K, Salmi T, Eukbald U. Large Atypical polyps of vaginal during pregnancy with condilomata human papillomavirus infection. Eur J Obstet Gynecol Reprd Biol 1988 27 65-9.
- 57.- Mc Nicol P, Guignon F et al. Effect of menstrual cycle on detection and typing of human papillomavirus in uterine cervical cells. Am J Obstet Gynecol 1990 162:4 1037-41.
- 58.- Schneider A, Schuman R, Devilliers E. Clinical significance of human papillomavirus HPV infections of genital tract. Genurtchilfe Frauenheilkd 1986 46:5 261-66.
- 59.- Schartz D, Greenberg M. The management of genital condylomas in pregnant women. Clin Obstet Gynecol 1987 142:2 589-99.
- 60.- Use of vaporization ofr management of extensive genital tract condyloma acuminata during pregnancy . J Infec Dis 1989 159:5 1001-2.
- 61.- Woodrif D, Peterson W. Condilomata Acuminata of cervix Am J Obstet Gynecol 1958 75:6. 1354-62.
- 62.- Monif. Infecciones en ginecobstetricia. 1983 . Salvat.