

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

45
2ej

PETROLEOS MEXICANOS
DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE

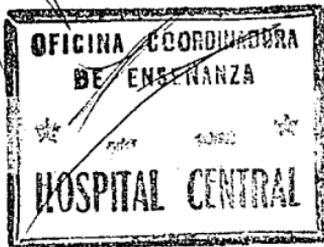
PREVALENCIA DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN
LESIONES PRECURSORAS DEL CANCER
CERVICOUTERINO

TESIS QUE PRESENTA EL DR.
JORGE ESTRADA ALCANTARA
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ASESOR: DR. LUIS PEREZ LOPEZ

[Handwritten signature]



FEBRERO DE 1993



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.

**PREVALENCIA DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN LESIONES
PRECURSORAS DEL CANCER CERVICOUTERINO**

INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino continua siendo uno de los problemas de salud más frecuentes y de graves consecuencias entre nuestra población.

Su detección y tratamiento oportuno así como las medidas preventivas aplicables a toda la población en riesgo, constituye uno de los programas prioritarios en la medicina preventiva.

Se conoce a la neoplasia intraepitelial cervical como la lesión precursora del cancer del cervix, cuyos factores etiológicos son multiples, entre ellos los procesos infecciosos son de mayor relevancia.

Por otro lado el concepto de enfermedad de transmisión sexual que establece como todo aquel microorganismo transmitido de una persona a otra a través del contacto íntimo incluye a una serie de agentes que ocasionan alteraciones en el epitelio cervical cuya evolución natural, puede progresar hacia cancer cervicouterino.

Es el caso de la presencia del virus del papiloma humano, principalmente los subtipos 16,18,31,33 y 35 que ocasionan neoplasia intraepitelial y que asociado a determinados cofactores puede originar neoplasia maligna.

La presencia de Chlamydia Trachomatis en el endocervix se ha asociado también con la neoplasia intraepitelial incluyendo o no la asociación con el virus del papiloma humano, sin embargo la infección por Chlamydia es en muchas ocasiones asintomática por lo que su detección debe ser oportuna y no confundirse con otro tipo de microorganismos.

El objeto del presente estudio es identificar la presencia de clamidia en pacientes que presentan neoplasia intraepitelial, a través de estudios citológicos e inmunológicos, proporcionar tratamiento electivo y observar la posible regresión de la lesión.

En la actualidad, los recursos con que cuenta el medico especialista son de fácil acceso a la población para la detección de éste tipo de lesiones el estudio citológico es relativamente fácil de realizar, de bajo costo que incluso en las instituciones de salud resulta gratuito de acuerdo a los programas de salud ya establecidos y es una de las primeros medios con que el médico puede sospechar la presencia de neoplasia cervical, toda vez que estas lesiones son en la mayoría de las ocasiones asintomáticas.

Por otro lado el recurso de la colposcopia ha tomado un gran auge y es de vital importancia para la interpretación, definición y localización de éstas lesiones de tal manera que todo ginecólogo debe estar capacitado en el manejo de ésta técnica. Por supuesto que el estudio histológico de las lesiones es sin lugar a dudas el exámen más fidedigno en la interpretación.

El estudio citológico como método de detección oportuna, el estudio de colposcopia como recurso clínico en la evaluación y seguimiento de las lesiones así como el estudio histológico son los recursos con los que el médico cuenta hoy en día para la prevención y tratamiento oportuno de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino.

Indice

PREVALENCIA DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN LESIONES PRECURSORAS DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

	PAGINA
INTRODUCCION	
I ANTECEDENTES HISTORICOS.....	1
II ANATOMIA, HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DEL ÚTERO.....	13
III MECANISMOS DE ADAPTACION CELULAR.....	25
IV NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CELULAR.....	29
IV.1 DEFINICION.....	30
IV.2 CRITERIOS DE CLASIFICACION HISTOLÓGICA DE LAS DISPLASIAS.....	30
IV.3 CLASIFICACION DE LAS DISPLASIAS.....	32
IV.4 HISTOGENESIS DE LAS DISPLASIAS.....	34
IV.5 ETIOLOGIA.....	35
IV.6 EPIDEMIOLOGIA.....	38
IV.7 EVOLUCION NATURAL.....	40

IV.8	DIAGNÓSTICO.....	41
V	INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	50
V.1	EPIDEMIOLOGIA.....	51
V.2	FACTORES DE RIESGO.....	51
V.3	MECANISMO DE TRANSMISION.....	52
V.4	VIROLOGIA.....	52
V.5	MANIFESTACIONES CLINICAS.....	53
V.6	DIAGNÓSTICO CITOLOGICO.....	53
V.7	DIAGNÓSTICO COLPOSCOPICO.....	54
V.8	PAPILOMA VIRUS EN EL CÁNCER CERVICAL.....	55
VI	INFECCION POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS.....	56
VI.1	ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS.....	57
VI.2	INFECCIONES POR CLAMIDIAS.....	59
VI.3	INFECCIONES CERVICALES.....	59
VI.4	FACTORES DE RIESGO.....	60
VI.5	SIGNOS Y SINTOMAS.....	60
VI.6	DISPLASIA CERVICAL.....	61

VI.7	DIAGNÓSTICO.....	62
VI.8	DIAGNÓSTICO SEROLOGICO.....	63
VI.9	DIAGNÓSTICO CITOLOGICO.....	64
VII	JUSTIFICACION.....	65
VIII	OBJETIVO.....	67
IX	MATERIAL Y MÉTODOS.....	68
X	RESULTADOS.....	70
XI	GRAFICAS.....	71
XII	DISCUSION.....	81
XIII	CONCLUSION.....	82
	BIBLIOGRAFIA.....	83

I ANTECEDENTES HISTORICOS

El conocimiento de los caracteres morfológicos propios del carcinoma intraepitelial es de adquisición relativamente reciente. Los anatomopatólogos clásicos obsesionados en la búsqueda de un substrato orgánico que definiera por sí sólo cualquier enfermedad, poco o nada se preocuparon por las lesiones llamadas en aquel entonces como preclínicas, cuya objetivación, dada la pobreza, y cuando no la ausencia absoluta de síntomas que las denunciaran, tan sólo podía lograrse tras un largo, paciente, minucioso y no siempre fructífero estudio histológico de piezas remitidas al laboratorio con otros propósitos.

Fué así como, en los albores de la presente centuria, un grupo de investigadores vieneses estudiando el comportamiento del epitelio que rodea el carcinoma invasor, sentaron los cimientos de lo que un día habría de ser el vasto y complejo capítulo del carcinoma in situ.

Las primeras noticias acerca de lesiones carcino-matosas de tipo epitelial remontan no obstante, al año de 1886 en que Sir J. Williams, dió a conocer un número de 8 casos de esta naturaleza. Se trataba de un crecimiento neoplásico en la superficie, confinado sólo a la banda epitelial de cubierta a modo de fina película o costra.

Años más tarde, Cullen en 1900 publica varios casos de epiteloma invasor circunscrito por zonas en las que, pese a su textura netamente cáncerosa, el proceso quedaba acantonado en la superficie.

Estas observaciones tuvieron, por esporádicas escasa resonancia. La verdadera historia del cáncer intraepitelial empieza en Europa cuando Schaunstein, en la ciudad de Graz, Viena describe en 1908 una serie de alteraciones epiteliales que, de acuerdo a la misma morfología y disposición arquitectónica de sus elementos, permitían diagnosticar el cáncer sin necesidad de esperar un crecimiento invasor. Pronai en 1909 y Rubin un año más tarde aportan 4 nuevos casos de carcinoma inicial en 2 de los cuales fue posible demostrar invasión neoplásica de las glándulas cervicales adyacentes.

En 1912, Schottlander y Kermauner publican una monografía en la que queda reflejado todo lo dicho hasta entonces en materia de cáncer cervical y los fenómenos que rodean las alteraciones en el epitelio del mismo, quedaba así definida una entidad histológica cuya característica esencial era la de presentar atipias o anomalías en su estructura, análogas a las del carcinoma invasor sin invadir el estroma.

No fue hasta el año de 1927 en que Schiller llamara la atención de clínicos y patólogos al describir con el nombre de *inicios del carcinoma* como una lesión del epitelio cervical dotada de todos los atributos propios de la malignidad excepto la capacidad de crecer infiltrando el

estroma y que, por eso mismo debía ser netamente segregada del carcinoma invasor. Llegando a la conclusión reiterada-mente confirmada por trabajos ulteriores, de que éste epitelio neoplásico asentado sobre un lecho conectivo indemne, precedía en más o menos tiempo al carcinoma clínicamente invasor.

Las extensas investigaciones a cabo por dicho autor formaron una doctrina de sólidos cimientos sobre el cuál más tarde patólogos europeos y americanos deberían estructurar el concepto histológico, aceptada en la actualidad por la inmensa mayoría de autores, del carcinoma intraepitelial.

Otros autores como Huggins en 1922, Hinselmann 1927 a 1934, Novak 1929, Telinde 1930, Schmitz 1932, y Freedman en 1934 contribuyeron con sendas publicaciones a la difusión de esta nueva y revolucionaria interpretación de los hechos.

Se comprende que los patólogos de aquel entonces, fieles aún a los postulados básicos de Virchow, se mostraban recios a aceptar, como una entidad histológica bien definida, el carcinoma preinvasor. La triada clásica y definidora del cáncer atípica citoestructural, crecimiento destructivo y poder metastásico hubo de ser, a la luz de estas nuevas ideas totalmente revisada. La enfermedad maligna no estalla de pronto como una bomba, sino que precede de un lapso indeterminado, incluso hasta por decenios de crecimiento exclusivo en superficie durante el cuál

toda tentativa de diagnóstico, basado en la clínica tradicional y la simple observación con el especulum, resultaba absolutamente inútil.

El descubrimiento de la lesión, acantonada todavía en los estrechos límites del epitelio, precisaba el concurso de otros métodos y procedimientos más finos, a cuya elaboración y perfeccionamiento se aplicaron los clínicos con verdadero entusiasmo.

Fué de ésta forma como Schiller en 1929 en Viena, logró demostrar, utilizando para ello procedimientos especiales que las células superficiales del ectocérvix contienen como se sabe abundante cantidad de glucogeno, tomaban una coloración caoba característica al ser impregnada con una solución de lugol. Esta sencilla reacción histoquímica constituyó la base del llamado test de Schiller cuya utilidad en orden a la búsqueda de zonas sospechosas no es preciso recalcar en el texto, constituyó para los clínicos la distinción de zonas sanas de aquellas que no lo son y que por sus mismos caracteres de anormalidad, debían ser atentamente examinadas.

Robert Meyer en su laboratorio de Berlin, distinguido patólogo estableció de forma exacta las bases histopatológicas sobre las que apoyar el diagnóstico de carcinoma preinvasor.

En 1924 Hinselmann aportó la idea de crear un artificio para amplificar la visión especular y estudiar más detalladamente las lesiones

epiteliales del cervix. Sus experiencias culminaron con la introducción de un aparato óptico, el colposcopio, gracias a cuyo uso pudo con los años llevar a cabo investigaciones de extraordinaria importancia.

Un nuevo paso, tal vez el que con el correr del tiempo fuera llamado a tener mayor trascendencia desde el punto de vista práctico, fué dado por G. Papanicolaou y Traut en 1943 quienes, en colaboración íntima introducen, tras largas y pacientes investigaciones la citología exfoliativa como método rápido, sencillo y eficaz de detección precoz del cáncer. Mediante el estudio sistemático de extendidos vaginales se puede identificar elementos neoplásicos procedentes de lesiones incipientes, su utilidad como técnica de despistaje susceptible de ser aplicada a grandes masas de una población determinada es extraordinaria.

Años más tarde, Antoine y Grunberger en 1949 en Viena animados por las experiencias en el ámbito del descubrimiento de las lesiones preinvasoras introducen en la clínica la aplicación microscópica con luz proyectada o incidente conocida con el nombre de microcolposcopia que superaba con mucho las aportaciones originales de Hinselmann. La utilización de dicha técnica requiere la previa tinción del epitelio con colorantes adecuados, tiene la ventaja de la colposcopia y de la histología todo ello sin infligir lesión alguna al organismo examinado. Sin embargo dicha técnica tiene como todo en medicina sus limitaciones, el epitelio tan solo puede ser estudiado en superficie, por lo que el

diagnóstico de invasión en caso de cáncer, no puede hacerse tan sólo de una manera aproximada. Lo mismo ocurre por otra parte, con la citología.

Informa todo lo más acerca de la naturaleza de un determinado proceso, pero nada nos informa respecto a su grado de extensión. De ahí que pese a la enorme precisión de éstos procedimientos la escisión bióptica, arbitro supremo, hoy como ayer de todo diagnóstico, para tener una idea exacta de la infiltración estromática que pudiera existir eventualmente en cada caso.

Conscientes de ésta premisa, son muchos los investigadores que en estos últimos tiempos se han lanzado al estudio e interpretación de las llamadas lesiones cervicales potencialmente malignas y, muy en particular, del carcinoma in situ. Definitivos y ricos en aportaciones han sido los trabajos realizados por otros autores, entre ellos los de Limburg en 1956, Hertig y Younge 1960, Hillemans 1964, Coplesson y Reid 1967, Barber y Grabber en 1970 para el descubrimiento y análisis de lesiones precursoras.

Por otro lado se ha considerado a algunas enfermedades de transmisión sexual como lesiones precursoras del cáncer cervical principalmente la infección por virus del papiloma humano que aunado a otros factores condicionan el inicio de la lesión, y entre ellos la infección por chlamydia trachomatis. De ésta última se tiene conocimiento desde

epocas inmemorables. El papiro Ebers 1500 a.C. contiene una descripción de una enfermedad exudativa y productora de cicatrices en el ojo. Esta enfermedad también se conocía entre los chinos, en la antigua Grecia y en Roma e incluso padecida por algunos personajes históricos como Cicerón, Horacio y Plinio, el término tracoma fué acuñado en el año 60 a.C. por Pedanius, un médico siciliano. El tracoma se transmitió desde el medio oriente a través de europa llevado por los cruzados que regresaban de tierra santa, y las campañas egipcias de Napoleón produjeron un segundo reflujo de aparición de la infección.

Un pasaje bíblico menciona que cuando un hombre tiene flujo seminal en su carne por él se encuentra impuro. Dicho pasaje es seguido de algunas severas reglas acerca del control epidemiológico y se cita con frecuencia como una referencia temprana de la gonorrea, pero puede aplicarse así mismo a la uretritis no gonocócica. El gonococo fué descubierto por Neisser en 1879 y el método de tinción de Gram se descubrió poco después. En la década de 1880, el uso de ese método y los sistemas de cultivo para el gonococo mostraron que existían formas gonocócicas y no gonocócicas de uretritis.

En esa época era muy común la oftalmía neonatal y pronto se aclaró que se asociaba en los pacientes con uretritis. En 1884 Kroner sugirió que la oftalmia no gonocócica se debía a un agente infeccioso desconocido presente en el tracto genital materno, y en 1910 Heyman

encontró inclusiones en las células cervicales y en las de la uretra de los padres de niños con oftalmia purulenta neonatal.

Un nexo firme entre las infecciones oculares y genitales por *chlamydia trachomatis* lo establecieron por primera vez Fritsch, Hofstatter y Lindner en 1910 quienes inocularon la conjuntiva de monos con frotis de los ojos de niños con oftalmia por clamidias con secreciones cervicales de sus madres y con secreciones uretrales no gonocócicas con lo que los animales de experimentación desarrollaron conjuntivitis de inclusión con anatomía patológica idéntica y en consecuencia los factores epidemiológicos y de transmisión sexual se demostraron apoyados por informes esporádicos de transmisión de la clamidia de persona a persona. Se informó la transmisión de la enfermedad ocular de un ginecologo que se contaminó los ojos con sangre de una paciente durante un procedimiento de legrado uterino. Se describió también la infección ocular en una enfermera quien la adquirió al tratar a un recién nacido con conjuntivitis de inclusión.

Bedson y Bland en 1934 notaron las similitudes entre el ciclo de *C. psittaci* y *C. trachomatis*; la localización de las inclusiones en el epitelio transicional del cervix fué sugerida por Thygeson y Mengert en 1936.

No fue sino hasta 1957 en que Tang logró el aislamiento del microorganismo al lograrlos cultivar en el saco vitelino de huevos de gallina y así mismo demostró la sensibilidad del microorganismo a las

tetraciclinas y su resistencia a los aminoglucósidos. Por otro lado Collier y Sowa en 1958 establecieron la relación serológica entre los microorganismos aislados en el saco vitelino y el grupo de microorganismos que producía el tracoma. El primer aislamiento de *C. tracomatis* a partir de material genital lo realizaron Jones y Collier en 1959 y posteriormente se pudo aislar el germen de los órganos genitales y cervix de mujeres asintomáticas que habían tenido contacto con varones que padecían uretritis no gonocócica.

Las dificultades que se encontraron en un principio para el cultivo en laboratorio del germen impulsaron por obtener métodos serológicos para el diagnóstico como la fijación de complemento, que resultaba de poca sensibilidad y en 1971, Wang y Grayston desarrollaron la microinmunofluorescencia y la determinación de antígenos específicos para los diferentes tipos de chlamydias existentes, con la aclaración que las cepas de *C. trachomatis* ocular son clínicamente y epidemiológicamente diferentes a las cepas genitales y que éstas últimas son el origen de muchos padecimientos de transmisión sexual entre ellos la uretritis no gonocócica y epididimitis en el varón, y en la mujer uretritis, salpingitis, enfermedad pélvica inflamatoria, problemas de esterilidad y cervicitis y en ésta última ser tan severos para generar neoplasia intraepitelial cervical.

En lo que se refiere a la infección por virus de papiloma humano, la primera descripción de verrugas se encuentra en los escritos de Celso

(25 d.C.) . En los siguientes 5 siglos, los médicos griegos y romanos escribieron al respecto y notaron la transmisión sexual de lesiones verrucosas en la región genital. Habla mucho del poder de observación de los primeros médicos que en los siguientes 1400 años añadieron poco a nada al conocimiento de las verrugas.

La descripción de las lesiones genitales en la edad media era menos precisa que en el mundo antiguo, pero algunas de las lesiones descritas por Lanfranc en 1306 pudieran ser de condiloma acuminado.

La sífilis con sus innumerables manifestaciones, dominó el pensamiento de los médicos durante siglos y no se diferenciaban las verrugas genitales de los condilomas planos y las consideraban como manifestaciones de sífilis. En 1793 Bell reconoció que las verrugas genitales eran una enfermedad no relacionada con la sífilis.

A continuación se relacionó al condiloma acuminado con la gonorrea, hasta que Martín en 1872 señaló que muchos pacientes con verrugas genitales no tenían antecedentes de gonorrea. En 1893 Gémy describió similitudes histológicas entre las verrugas cutáneas y las genitales y postulo un origen común.

En Londres Payne había demostrado la naturaleza infecciosa de las verrugas comunes y de su contagiosidad. No fue hasta 1917 cuando se demostró la infectividad de los condilomas genitales en que Waelsch

realizó la primera inoculación en voluntarios humanos de condiloma peniano.

En el años de 1956, Barrett proporcionó la evidencia epidemiológica al observar verrugas penianas en soldados que cohabitaron con mujeres del lejano oriente; las esposas de los soldados desarrollaron verrugas genitales cuando éstos retomaron a sus hogares. Los autores sugirieron que debía considerarse a las verrugas genitales como enfermedad venérea.

El origen viral de las verrugas fue postulado por vez primera por Ciuffo en 1907. La introducción de la microscopia electrónica en 1940 hizo posible la observación directa de particulas virales en tejidos y demostró la teoría del origen viral de las verrugas identificando el virus del papiloma en 1949.

En 1969 Almeida y colaboradores señalaron la heterogeneidad de los tipos de VPH, y Hausen utilizando técnicas de hibridación de ácidos nucleicos y hasta 1974 sugirieron que mas de un tipo de VPH produce a condiloma acuminado. A la fecha se han indentificado más de 50 tipos de VPH utilizando procedimiento de hibridación de DNA.

En 1983 ocurrió un suceso importante que relacionó el VPH con el cáncer cuando Dürst y colaboradores identificaron DNA de VPH en cánceres cervicales; ya en 1960 Ayre sugirió una causa viral y postuló

que la infección viral pudiera representar un eslabón entre las células normales y las malignas; no era raro observar células con un hueco citoplásmico o atipia coliocítica en las lesiones displásicas y de hecho Meisels postuló que el colilocito era patognomónico de la lesión por VPH.

La participación de cofactores y virus oncógenos en la producción del cáncer en individuos genéticamente predispuestos, también es de máximo interés en el estudio de las tumoraciones genitales malignas.

(15,16,17, 18)

II ANATOMIA , HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DEL ÚTERO

Se describe en general, como un órgano hueco, piriforme, situado en la cavidad pélvica entre el recto y la vejiga, que en la mujer nubil mide 7.5 cm en sentido longitudinal y 5 cm en sentido transverso (1), pesa entre 45 y 70 gr. éstas dimensiones y peso varían en las multiparas, en éstas últimas su longitud es de 9 a 9.5 cm. y pesa 80 gr. aproximadamente.

Está constituido por una porción superior o cuerpo y una inferior cilíndrica o fusiforme denominada cuello uterino o cervix, ambas porciones se unen en un ángulo obtuso denominado istmo.

La cara anterior es casi plana, pero en la cara posterior es claramente convexa. Las trompas de Falopio se inician en los cuernos del útero, que es la unión del borde superior con el lateral. El borde superior convexo comprendido entre los puntos de inserción de las trompas recibe el nombre de fundus o fondo uterino. Los bordes laterales se extienden desde los cuernos hasta el suelo pélvico. Lateralmente el útero, por debajo de la inserción de las trompas no está cubierto directamente por el peritoneo sino que recibe la inserción de los ligamentos anchos.

La cavidad del útero se comunica con las trompas de Falopio y en su porción inferior se abre a la vagina a través del cervix sin embargo las

paredes anterior y posterior están casi en contacto formando una simple hendidura.

El cuello cervical como se había descrito es fusiforme o cilíndrico y consta de un orificio cervical interno y otro externo. En un corte frontal la cavidad del cuerpo uterino es triangular y la del cuello sigue siendo fusiforme. El istmo tiene especial interés obstétrico debido a que durante el embarazo contribuye a la formación del segmento inferior (2).

Cuello uterino: Es la porción del útero situada por debajo del istmo y del orificio interno, tiene una longitud de 2.5 cm, su límite superior está situado aproximadamente en el punto donde el peritoneo se dobla y dirige a la vejiga.

Por otro lado la inserción de la vagina lo divide en las porciones supravaginal y vaginal. En la parte supravaginal se encuentra separada de la vejiga por una capa de fascia endopelviana, lateralmente y a éste mismo nivel cervical se continúa con los ligamentos paracervicales cardinales o de Mackenrodt y con los vasos uterinos que estos contienen.

Por detrás, el cuello supravaginal está recubierto de peritoneo separándose de la proyección de los ligamentos uterosacros y dirigiéndose hacia abajo en dirección de la cúpula vaginal (3). El canal cervical se extiende desde el orificio externo hasta el orificio cervical interno donde se conecta con la cavidad uterina, tiene forma de huso, adel-

gazado de adelante hacia atrás y más amplio en la parte media que en los extremos. Sobre sus paredes son patentes unas rugosidades anteriores y posteriores en sentido longitudinal que representan las líneas de fusión de los conductos de Müller. Desplazándose lateralmente de esas rugosidades hay una serie de pliegues similares al tallo de un árbol.

HISTOLOGIA

La pared de un útero en una persona nubil tiene un espesor aproximado de 1.5 cm. aunque esto es variable y consta de 3 capas que de fuera adentro son las siguientes. Una externa delgada o serosa, una capa muscular gruesa o miometrio y una mucosa interna o endometrio.

La capa serosa es en realidad la cubierta peritoneal del órgano, se continúa con el peritoneo del ligamento ancho y sólo falta en la mitad inferior de la superficie anterior. La serosa está formada por una sola capa de células mesotelales sostenidas por tejido conectivo fino.

El miometrio está formado por haces de fibras musculares lisas separadas entre sí por tejido conectivo. Los haces están dispuestos en 3 capas mal definidas, la externa y la interna son delgadas y se hallan formadas principalmente por fibras longitudinales y oblicuas. La capa media es mucho más gruesa, en ella las fibras musculares lisas tienden a dispersarse circularmente. Los vasos mayores de la pared uterina se hallan principalmente en ésta capa media, las células musculares lisas

del miometrio se hacen unas 10 veces más largas y gruesas durante el embarazo. se logra no sólo por hipertrofia de fibras previamente existentes, sino también por aumento del numero de fibras por división celular y quizá también por transformación de células indiferenciadas en el tejido conectivo entre los haces (4).

La mucosa que reviste la cara interna del cuerpo y el fondo del útero está formada por epitelio y un lamina propia conectiva que se continua con el miometrio. La lamina propia puede denominarse estroma del endometrio el cual se halla tachonado de glandulas tubulares simples cuyos conductos, atraviesan la superficie epitelial abriendose a la luz del útero y cuyas porciones más profundas casi alcanzan el miometrio.

Las glandulas están formadas por epitelio cilíndrico, dicho epitelio está formado por 2 capas principales; una superficial gruesa o capa funcional y una delgada profunda o capa basilar. La capa funcional se denomina así por que cambia netamente de caracter durante el ciclo menstrual eliminandose casi en su totalidad durante la menstruación. En tanto que la capa basal no se modifica de manera notable durante el ciclo.

El cuello constituye la parte más baja y estrecha del útero tanto su pared como la membrana que reviste su conducto tiene caracteres diferentes de las que presenta el cuerpo del útero. La pared del cuello está formada principalmente de tejido conectivo colageno denso y fibras

musculares lisas que en promedio sólo constituyen el 15% de la sustancia, La sustancia fundamental del tejido conectivo, especie de gelatina proteica contiene además lasos de fibroplastos, colagena y reticulina.

En la zona de contacto de la capa inferior del epitelio pavimentoso y del epitelio cilíndrico existe un entramado de fibras de reticulina; la membrana basal reticular.

Los vasos de la periferia del cuello, procedentes de las arterias y venas cervicovaginales se ramifican en la superficie del cuello y alrededor del conducto cervical para asegurar la nutrición de los epitelios. La proporción de las sustancia fundamental y los elementos fibrilares varía segun los estados fisiológicos, la edad, el embarazo y la menopausia, así mismo la estructura y los constituyentes del tejido varían la situación en su parte profunda, el tejido conjuntivo es rico en fibras y su estructura es relativamente homogénea. Los vasos son voluminosos y las arterias tienen una pared muscular gruesa, es el tejido conjuntivo compacto. En la superficie del exocervix y del conducto cervical, el tejido conjuntivo es mucho más heterogéneo, de consistencia blanda y de numerosos y estrechos vasos; es el tejido conjuntivo esponjoso.

La mucosa del conducto cervical o endocervix está formado por epitelio cilíndrico secretor de moco, son células alargadas y grandes

provistas de núcleos que se tiñen intensamente y están situados cerca de la membrana basal. El citoplasma se tiñe en forma tenue y están provistos de mucina; se orientan en forma oblicua hacia el exterior formando surcos que corresponden a los pliegues del "árbol de la vida" denominada así por los anatomistas.

En el fondo de dichos surcos el epitelio se invagina en el tejido conjuntivo formando aparenteme glandulas con numerosas ramificaciones multidireccionales.

Estos elementos celulares son los responsables de la secreción de glucoproteinas acidas y neutras predominando la secreción de las primeras.

La mucificación o producción de glucoproteinas del epitelio endocervical es la reacción de esta parte del tracto reproductor femenino a los cambios cíclicos de la secreción hormonal, y es máxima justo antes de la ovulación, cuando los estrógenos se encuentran en el nivel más alto y la progesterona comienza a incrementarse, se observa un aumento en la cantidad de moco y es más filante coincide mas o menos con la ovulación, en tanto que posterior a la misma el moco se torna menos filante.

En el endocervix suelen observarse células ciliadas aunque en pequeña proporción bajo la capa continua de ser unas cilíndricas se

encuentran células aplanadas con citoplasma apenas visible. Se trata de las llamadas células de reserva o subcilíndricas, elementos epiteliales inmaduros de origen embriológico aun desconocido las cuales son totipotenciales con capacidad de regenerar a la mucosa y se les atribuye un papel importante en la histogénesis de las displasias.

La porción del cuello que se proyecta en la vagina o ectocervix está recubierta por epitelio plano estratificado no queratinizado similar al que revista a la vagina y con el cuál se continua. Dicho epitelio comprende de 15 a 20 capas de células que sufren desde dentro hacia la superficie una maduración caracterizada por el aumento del tamaño de la célula y la reducción del volumen del núcleo. Se pueden distinguir cinco capas sucesivas a saber:

La capa basal interna formada por una sola hilera de células de pequeño tamaño y de forma cubica, apiñadas regularmente en unas con otras que dan la imagen de empalizada y a lo largo de la membrana basal, su citoplasma es escaso y basófilo con un núcleo con cromatina finamente granular y nucléolos muy visible.

La capa basal externa se forma por 3 o 4 capas de células un poco más voluminosas que las anteriores en donde se aprecian mitosis. La capa intermedia formada por 5 a 6 capas de células mas voluminosas que las anteriores y de forma poliedrica, citoplasma abundante y claro con grán cantidad de glucógeno. La capa superficial formada por 6 a 8

capas de células que se aplanan progresivamente hacia la superficie. Su membrana es gruesa núcleo pequeño, homogéneo y citoplasma ocupado por glucógeno. La capa de descamación constituida por células que se desprenden de la superficie de la mucosa en formas aisladas y que conservan su núcleo.

La unión de ambos epitelios es la denominada zona de transformación, lugar donde el epitelio plano estratificado irrumpe en forma brusca, en el epitelio cilíndrico del endocervix es una área dinámica de interfase entre ambos epitelios; en la recién nacida y las niñas ésta unión escamocilíndrica es una área bien definida del ectocervix, por fuera del orificio externo. En la pubertad y bajo la influencia de las secreciones ácidas y hormonales añadido a un proceso de metaplasia escamosa, la zona de transformación se ensancha y sube hacia el canal endocervical. Por otro lado en la paciente postmenopáusica la zona se contiene dentro del conducto cervical, por arriba del orificio externo y por tanto no es visible. Durante el embarazo y por procesos inflamatorios la zona de transformación sufre cambios continuos de eversión o ectopia observándose claramente por fuera del orificio externo y sufriendo cambios de metaplasia escamosa. Esta zona es de vital importancia en cuanto a su conocimiento ya que es el sitio de origen de la mayor parte de las neoplasias y del cáncer cervicouterino.

ORIGEN EMBRIOLOGICO DEL ÚTERO

Al inicio de la 6a. semana de vida, en el embrión ocurre la formación de los conductos paramesonéfricos o de Müller y tras haber superado la etapa indiferenciada en la que los conductos mesonéfricos o de Wolff han degenerado con excepción del segmento más caudal, entre el primordio ureteral y la cloaca el cuál se incorpora más tarde en la pared posterior del seno urogenital para formar el trigono vesical; para dar lugar a la formación de los conductos de Müller como una invaginación del epitelio celómico, en la parte lateral del extremo superior del reborde urogenital, aproximadamente a nivel de la 3a. somita torácica. Los bordes libres del epitelio invaginado se unen para formar el conducto salvo en el sitio de origen que presenta como una abertura en forma de embudo y es la futura boca del oviducto. Al principio los conductos paramesonéfricos crecen en sentido caudal a través del mesenquima del reborde urogenital y en sentido lateral, paralelo al conducto mesonefrico. Más hacia abajo el conducto paramesonéfrico tiene una trayectoria caudomedial hasta ubicarse en la porción media y su punta caudal se encuentra en contacto estrecho con el otro conducto paramesonéfrico. Cerca de la 8a. semana se fusionan ambos conductos en su parte caudal y sus luces hacen coalescencia para formar una sola cavidad; ésta porción conjunta en forma de Y se denomina primordio o conducto uterovaginal, (3).

Las porciones caudales no fusionadas se convierten en las trompas uterinas en tanto que la porción media en su dirección caudal y media se unen en la línea media formando un repliegue pélvico transversal ancho, dicho repliegue se extiende desde las porciones externas de los conductos fusionados hasta la pared pélvica formando el ligamento ancho hasta el borde superior de las trompas y cubriendo los parametrios.

Como se había mencionado, las porciones caudales de los conductos paramesonéfricos forman el primordio uterovaginal, ésta fusión es al principio parcial, de manera que hay un tabique temporal entre las 2 cavidades, el cuál desaparece y queda formada una cavidad única, el conducto uterovaginal tapizado por un eptelio cuboidal.

El extremo caudal del conducto uterino se pone en contacto con la pared dorsal del seno urogenital, donde se produce una elevación: el tubérculo de Müller.

El punto de fusión de ambos conductos paramesonéfricos marca el futuro sitio del fondo uterino. El conducto uterovaginal dará lugar al útero, el estroma endometrial y el miometrio derivan del mesénquima adyacente. La futura unión del cuerpo con el cuello del útero puede reconocerse en el estado de 12 semanas, la diferencia entre útero y vagina sólo se reconoce hasta las 16 semanas aproximadamente.

La proliferación del extremo caudal del conducto uterovaginal conduce a la formación de un cordón vaginal sólido, que hace que la distancia entre la luz uterovaginal y el seno urogenital aumente progresivamente ésta distancia entre las 2 cavidades se hace mayor por la aparición aproximadamente a las 12 - 13 semanas, de evaginaciones endodérmicas bilaterales de la porción pélvica del seno urogenital, denominados bulbos senovaginales. Estos alcanzan pronto su máximo desarrollo y se fusionan con el extremo caudal del cordón vaginal, formando la placa vaginal, que posteriormente se canalizará craneo-caudalmente, iniciándose en la prolongación del conducto uterovaginal y por ruptura del epitelio de los bulbos senovaginales por abajo. Este proceso se completa hasta las 20 semanas de vida cuando la evaginación vaginal se ha canalizado por completo y las prolongaciones, a manera de alas de la lámina alrededor del extremo del útero forman los fondos de saco vaginales.

Hay duda respecto al origen real de la vagina, se acepta como la teoría más acertada la que dice que todo el epitelio de la vagina se deriva del seno urogenital y el resto de las envolturas (pared fibromuscular), a partir del primordio uterovaginal y el mesenquima adyacente. Según Koff, parte de la vagina o 2 tercios inferiores se desarrollan por la canalización de los bulbos senovaginales; el himen es la porción que persiste en grado variable entre los bulbos fusionados y

canalizados y el seno urogenital propiamente dicho. El himen suele romperse durante el período perinatal, en tanto que el epitelio del útero deriva del conducto uterovaginal. (7 y 8)

III MECANISMOS DE ADAPTACION CELULAR

Las células pueden sufrir una serie de modificaciones en su estructura y funcionamiento en respuesta a agresiones del medio ambiente, por un lado lo hace incrementando el número de sus organelos para cumplir su función metabólica y por otra parte puede modificar su estructura en tanto tenga esa capacidad de adaptación y evitar el daño celular. Por ejemplo cuando se necesita aumentar la síntesis de proteínas para reponer células o proteínas plasmáticas destruidas, se produce mayor cantidad de ribosomas en la célula dañada. En las células que dependen principalmente de respiración aerobia, el aumento de la actividad metabólica se acompaña de incremento en el número de mitocondrias y aumento de tamaño del retículo endoplasmico. En la reacción de adaptación de una célula también pueden participar las dimensiones celulares.

Hipertrofia: Denota un aumento del tamaño de las células y por lo tanto aumento del volumen del órgano. El crecimiento celular depende de la síntesis de mayor cantidad de componentes ultraestructurales.

Atrofia: La disminución del tamaño de la célula por pérdida de sustancia celular es otra forma de respuesta de adaptación. Cuando participan células en número suficiente, el tejido u órgano considerado globalmente disminuye de volumen, éste se torna atrofico. Las causas aparentes de ésta atrofia son disminución de la carga de

trabajo, pérdida de la inervación, disminución del riego sanguíneo, nutrición inadecuada o pérdida del estímulo endocrino.

Hiperplasia: Consiste en el aumento del número de células en un órgano o tejido que suelen presentar aumento de volúmen. Al igual que el crecimiento de las células, representa una mayor demanda funcional, las células que tienen la capacidad de división mitótica pueden dividirse cuando se someten a estados de alarma o se estimula para tener mayor actividad. La hipertrofia y la hiperplasia a menudo coexisten y ello ocurrirá si la población celular tiene la capacidad de sintetizar DNA.

Metaplasia: Es un cambio reversible en el cuál la célula de tipo adulto (epitelial o mesenquimatosa) es substituida por otra célula de tipo adulto. También pudiera representar una substitución adaptativa de células más sensibles a estados de alarma por otros tipos de células con mayor capacidad de soportar el medio adverso (9). En el caso del cervix, se denomina metaplasia escamosa o pavimentosa a la existencia bajo el epitelio glandular de una o varias capas de células que tienen el aspecto de células basales del epitelio pavimentoso normal.

Generalmente se admite que éstas células pavimentosas provienen de las células de reserva situadas en la membrana basal del epitelio cilíndrico y que en condiciones poco conocidas se multiplican. El epitelio metaplasico tiene un grosor variable y el aspecto de las células pavimentosas también es variable, por lo tanto se pueden

distinguir 2 tipos de metaplasia: La metaplasia escamosa inmadura en la que las células glandulares son normales y forman una capa continua que reposa sobre 1 ó 2 capas de células pavimentosas. La metaplasia madura en la que el epitelio pavimentoso normal o patológico tienen su superficie islotos de células glandulares.

La metaplasia pavimentosa del epitelio glandular tiene una gran importancia en la génesis de las lesiones displásicas. Muchos autores consideran que ésta constituye una etapa a partir de la cual la evolución del epitelio pavimentoso se orienta hacia una mucosa normal o hacia una lesión potencialmente maligna. La evolución de la metaplasia es diferente según los casos. Por un tiempo más o menos largo, puede permanecer delgado y conservar sus células glandulares de superficie. Dicha eventualidad es rara en el exocervix y muy frecuente en el endocervix, puede conducir a la formación de un epitelio pavimentoso normal, o puede formar un epitelio grueso sin maduración de las capas celulares y sin anomalías en la estructura celular.

Por otro lado puede acompañarse de anomalías en la estructura, tamaño y forma de los núcleos que pueden ser transitorios o agravarse en forma progresiva: es la evolución hacia las displasias y finalmente hacia la neoplasia (5).

Displasia: Es una alteración de las células de tipo adulto que se caracteriza por variación en volumen, forma y organización. En sentido

estricto significa trastorno del desarrollo, sin embargo se aplica a células epiteliales o mesenquimatosas. principalmente las primeras que han experimentado cambios proliferativos irregulares y atípicos como respuesta a cambios inflamatorios. No es estrictamente un fenómeno de adaptación sin embargo se considera en éste apartado porque guarda íntima relación con la metaplasia y en realidad a veces se denomina metaplasia atípica. La displasia epitelial se presenta como pérdida de la orientación normal de una célula epitelial con la otra, acompañada de alteración en volúmen y forma celulares, volúmen y forma del núcleo y caracteres de tinción. El epitelio plano estratificado se muestra engrosado por hiperplasia de células basales, maduración desordenada de las células al continuar hacia las capas superficiales, se presentan imágenes mitóticas a diferentes niveles pero suelen ser anormales como es característico en las neoplasias.

Los cambios displásicos frecuentemente evolucionan a lesiones malignas aunque no en forma obligada. Los cambios son reversibles y al eliminar las causas desencadenantes, el epitelio puede recuperar el aspecto normal (9).

IV NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

INTRODUCCION

Para identificar las lesiones del cuello uterino se dispone sólo de criterios morfológicos incluyendo el diagnóstico citológico e histopatológico; éstas lesiones poseen algunas de las características arquitecturales y celulares similares a las de los cánceres, pero no invaden el tejido conjuntivo. Dichas lesiones han cambiado su denominación varias veces según las épocas y los autores, sus fronteras con el cáncer y con las lesiones inflamatorias son imprecisas, su evolución es variable e impredecible.

En el año de 1952 Moricard las denominó como displasias, y en 1968 Richart utiliza el término de neoplasia intraepitelial del cervix para designar a éste tipo de lesiones que el considero como las diferentes etapas de un proceso hacia el desarrollo del cáncer.

La neoplasia intraepitelial cervical tiene las siguientes características: existen lesiones cuyos aspectos citológicos colposcópicos e histopatológicos son comparables, unas evolucionarán hacia el cáncer otras experimentarán regresión y no poseen de medios que permitan afirmar que tal lesión evolucionará hacia uno u otro lado. Cuando la lesión evoluciona hacia el cáncer lo hace en forma muy lenta de manera que su diagnóstico y tratamiento puede ser oportuno.

Hace 30 años las displasias se descubrian en pacientes de 40 años y multiparas, actualmente dichas lesiones se pueden observar en nuliparas jovenes de 20 años, esto se ha incrementado por la mayor incidencia de enfermedades de transmisión sexual y el número de compañeros sexuales. El diagnóstico se hace a partir de frotis y estudio citológico, la colposcopia determina la extensión y situación de las lesiones, el estudio histológico evalúa la gravedad y profundidad de la lesión.

IV.1 Definición

Se conoce con el concepto de neoplasia intraepitelial cervical o displasia como antes se conocía a las alteraciones que sufren las células en el núcleo y citoplasma de las células epiteliales sin afectar el tejido conjuntivo adyacente.

IV.2 Criterios de clasificación histopatológica de las displasias

Se evalua la forma y tamaño de las células, grosor de la membrana celular, aspecto y características histoquímicas del citoplasma; características del núcleo en cuanto a forma, tamaño, estructura, densidad y distribución de la cromatina; número tamaño y aspecto del nucleolo, numero de mitosis, asiento y aspecto; relación núcleo-citoplasma.

Criterios arquitecturales: Se refiere a las características del epitelio, grosor, maduración de las células o modificaciones que sufren las mismas desde la capa profunda del epitelio hasta la superficie; la maduración normal conduce a células anchas, aplanadas, con núcleo pequeño y citoplasma rico en glucogeno.

Orientación de las células: normalmente el eje mayor de las células es paralelo a la superficie del epitelio.

Relación del epitelio pavimentoso con el tejido conjuntivo: los ejes conjuntivo vasculares del corion que remontan el epitelio pavimentoso, número de ejes, longitud y formación de papilas recubiertas de epitelio. **Modificaciones localizadas de tejido conjuntivo debajo de una lesión del epitelio con proliferación de vasos capilares, congestión e infiltración linfoplasmocitaria.**

Relación del epitelio con las glandulas de la zona de transformación: deslizamiento del epitelio pavimentoso por el conducto de las glandulas sin modificación del grosor epitelial, penetración del epitelio pavimentoso en el conducto glandular.

De toda la serie de parametros mencionados los siguientes tienen capital importancia: Las anomalías en la maduración se traduce por una disminución marcada o ausencia de glucogeno.

Las anomalías de los núcleos y las mitosis, penetración del epitelio en las glándulas y congestión localizada del tejido conjuntivo

IV.3 Clasificación de las displasias

A partir de 1952 y luego de las aportaciones de Moricard, la Organización Mundial de la Salud las define en 4 categorías incluyendo el carcinoma in situ:

Displasia leve: cuando la polaridad y la regularidad de la estratificación (maduración) se observa poco alterado, los núcleos son grandes regulares e hiper cromáticos, se pueden observar mitosis en ocasiones anormales en el tercio inferior del epitelio.

Displasia moderada: las anomalías epiteliales son similares a las anteriores y abarcan hasta el tercio medio inferior del epitelio.

Displasia severa: indica pérdida de la polaridad, células pequeñas con núcleo agrandado e hiper cromático, mitosis en ocasiones atípicas. Estas células se encuentran en todas las capas, las células superficiales presentan cierto grado de maduración.

Carcinoma in situ: el epitelio tiene las características del carcinoma pero no hay invasión del estroma, en la forma clásica se observan

pequeñas células hipercromáticas, alargado perpendicularmente a la superficie, mitosis diseminadas a todos los niveles del epitelio, a menudo la lesión compromete a las glándulas. En las otras variantes puede o no haber queratinización.

En esta clasificación se establece la graduación de las anomalías celulares lo que permite regular el tratamiento en función a la gravedad de las lesiones. La distinción entre displasia severa y carcinoma in situ en la práctica histológica es difícil aún para el patólogo experimentado.

En los años 60's se observa un incremento en la práctica colposcópica, el interés que se otorga a la localización de las lesiones, extensión y profundidad en las glándulas endocervicales, se revela como una característica importante en la elección de la terapéutica según Anderson y Hartley (3,10)

Finalmente Richart propone una clasificación que suprime el término de carcinoma in situ, responsable de tratamientos agresivos y radicales como lo es la histerectomía en pacientes jóvenes. Utilizó el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para designar lo que consideró como las diferentes etapas que desembocan en cáncer.

Esta clasificación se basa en las características siguientes; alteraciones en la arquitectura del epitelio y presencia de anomalías celulares en las diferentes capas de células y sobre todo en la indiferenciación,

éste último concepto en el sentido de ausencia de maduración; y la distingue en 3 grados:

NIC I: solo las células de las capas profundas son indiferenciadas, las anomalías nucleares son moderadas, los núcleos son densos y a menudo retraídos. Las células binucleadas son numerosas.

NIC II: la mitad o las tres cuartas partes profundas del epitelio tienen células indiferenciadas. Las anomalías son más acentuadas.

Los núcleos son más voluminosos e hiper cromáticos, a menudo se disponen extendidos perpendicularmente a la superficie. Sólo las capas superficiales experimentan un esbozo de maduración y en ellas se aprecian células aplanadas.

NIC III: todo el grosor del epitelio conserva células indiferenciadas, las anomalías nucleares son muy importantes, las mitosis son numerosas anormales y se localizan en todos los niveles (5,11).

IV.4 Histogénesis de las displasias

En su mayor parte, las displasias nacen en la zona de transformación a partir del epitelio pavimentoso metaplásico que reemplaza al epitelio glandular primitivo; muchos autores admiten que una displasia sólo puede nacer con motivo de una transformación, el examen histológico de piezas operatorias permitió a Burghardt delimitar bien la zona

del epitelio pavimentoso metaplásico, reconocible gracias a la presencia de vestigios de epitelio glandular. Cuando se aleja del orificio externo hacia la periferia del cuello, la última glándula marca el límite externo del epitelio pavimentoso metaplásico, más allá el epitelio pavimentoso es primitivo que existía antes de cualquier transformación.

Se pueden encontrar displasias más allá de la última glándula y se considera que se desarrollan a partir del epitelio pavimentoso original y son similares a las displasias de la vagina, histológicamente similares y por lo tanto se incluyen dentro de éstas últimas en virtud a que desde el punto de vista histológico son diferentes a las de la zona de transformación.

Otro tipo de displasias que están queratinizadas o son micropapilares no tiene relación alguna con la zona de transformación de la cuál están separadas por una banda más o menos amplia del epitelio pavimentoso normal

IV.5 Etiología.

Entre las hipótesis sobre la etiología de las displasias, las más numerosas son aquellas que prevén un origen inflamatorio o infeccioso.

Los datos epidemiológicos hasta ahora señalados sugieren que la NIC tiene muchas de las características de una enfermedad de pro-

pagación sexual. Con el curso de los años se señalaron a diversos agentes infecciosos que incluyen trichomonas y chlamydia.

En fechas más recientes son objeto de investigación intensa en virus de herpes y del VPH, en lo que respecta a éste último se han observado cambios epiteliales que suelen simular a la displasia y/o pueden acompañarla. Meisels y Fortin fueron los primeros en describir las características de los coilocitos y relacionarlas con el condiloma plano cervical. Los primeros citólogos también observaron éstas células superficiales intermedias que tienen una característica zona clara perinuclear de borde definido rodeada por citoplasma anfófilo denso, además Koss y Durfee utilizaron por primera vez la denominación de atípicos coilocíticos en tanto que Ayre sugirió que tales cambios celulares podrían ser ocasionados por un virus.

En la actualidad se considera que el virus puede infectar una célula epitelial e incorporarse al DNA que entonces produce proteínas virales y causa los cambios morfológicos de la coilocitosis, arrugas nucleares, multiplicación de núcleos, disqueratosis, espigas epiteliales. También pueden identificarse antígenos virales en un alto porcentaje de estos pacientes si la atípicidad celular evoluciona con la aparición de cambios morfológicos de displasia, se pierden las características del coilocito, y no obstante puede identificarse DNA del virus del papiloma en éstas células neoplásicas por medio de técnicas complicadas de hibridación. La presencia de mitosis atípicas puede constituir criterio

diagnóstico útil para distinguir lesiones neoplásicas de aquellas que representan sólo atípicas inducidas por virus. Muchos estudios demostraron que las neoplasias malignas se forman por células malignas con un mayor contenido de DNA debido a un número mayor de cromosomas.

Esta aneuploidía cromosómica produce las figuras mitóticas que pueden detectarse con microscopio de luz.

En general, muchas pruebas sugieren que las células de displasia tienen un patrón de distribución de DNA entre diploide y tetraploide. Las células de la displasia severa, el carcinoma in situ y el carcinoma invasor por lo general tienen un contenido cromosómico muy variable, dentro de los límites del hipertetraploide. Estudios posteriores no demostraron diferencias en el contenido de DNA en lesiones que evolucionaron al carcinoma in situ en comparación de aquellas que sufrieron regresión. (38,40,41)

En épocas anteriores se le dió importancia al papel que juega la presencia de *Trichomona vaginalis* en éste tipo de lesiones, sin embargo los estudios no fueron concluyentes en cuanto a que ésta infección intervenga en la génesis de las displasias, actualmente se le sitúa como un cofactor aunado a otros determinantes para el desarrollo de las displasias.

Por lo que se refiere a *Chlamydia Trachomatis*, algunos autores observan la asociación de ésta infección con atipia celular, en otros estudios se ha identificado la correlación que existe entre la IVPH y *Chlamydia Trachomatis* con la aparición de neoplasia intraepitelial. El mecanismo por virtud del cual la *Chlamydia* puede generar atipia celular es poco claro, algunos autores mencionan el hecho de que éste microorganismo al ser intracelular obligado, de alguna manera pueda generar alteraciones en la información genética de la célula y con ello condicionar alteraciones en la estructura de la misma. Harnekar demostró que la presencia de *Chlamydia* suele incrementar la velocidad de progresión de las displasias, la evolución natural de las lesiones se ve incrementada sobretodo en pacientes inmunodeprimidos, la pobre respuesta linfocitaria ante dicho organismo en el cervix influye en la progresión mencionada. (12)

Las enfermedades de transmisión sexual y los agentes que lo producen tales como virus, treponemas, tricomonas y *chlamydia* entre otros quizá intervengan como cofactores e incrementen el riesgo de progresión de tales lesiones. (12,13,14.)

IV.6 Epidemiología

De acuerdo con el estudio de Kessler quien revisó muchos de los estudios de factores epidemiológicos que tienen significado etiológico posible en la NIC, se observa con mayor frecuencia en las mujeres

casadas o que se embarazaron a edad temprana, se establece la importancia del coito en la aparición de la neoplasia en relación a las proteínas del líquido seminal que pueden intervenir en éstas lesiones así como del número de compañeros sexuales y edad temprana de inicio de actividad sexual. Al comparar con mujeres de un solo compañero sexual, el riesgo de la NIC aumentó 8 veces en aquellas con 3 a 5 compañeros sexuales y el riesgo aumenta a 14.2 veces más con personas con más de 6 compañeros sexuales. En pacientes que tuvieron su primer coito a los 20 años o antes, el riesgo fue de 2.5 veces mayor que en aquellas que lo iniciaron después de los 21 años.

La historia marital inestable, los embarazos múltiples, primer embarazo a edad temprana tal vez tiene relación con 2 factores, la multiplicidad de compañeros sexuales y el inicio temprano del coito. La NIC tiene las mismas características epidemiológicas que las del cáncer cervicouterino y se relaciona también con padecimientos de transmisión sexual. En la raza negra y el medio socioeconómico bajo, la dieta y el hábito de fumar aumentan de 3 a 4 veces el riesgo, el hábito tabaquico se relaciona con la aparición de IVPH. (37)

La deficiencia de ácido fólico se observa en pacientes que presentan displasia leve.

IV.7 Evolución natural

La frecuencia de la neoplasia intraepitelial cervical a cáncer invasor es objeto de grán investigación, se acepta ahora que el carcinoma in situ evoluciona hacia invasor en elevado porcentaje de pacientes no tratadas. Stern informa de un estudio prospectivo en el que el 6.4% de las pacientes con displasia evolucionaron hacia cáncer invasor cada año. En ótro estudio realizado por Fox, señaló que en 278 mujeres con displasia leve a moderada que se vigiló sin biopsia hasta 11 años, el 60% evolucionó hacia invasor, 31% sufrieron regresión y 9% permanecieron sin cambio. El intervalo durante el que ocurren cambios neoplasicos es muy variable y por tanto, parece claro que algunas mujeres desarrollan cáncer invasor en un periodo muy breve de neoplasia intraepitelial si es que ésto ocurre. Si la edad promedio de las mujeres con diversas lesiones neoplasicas se utiliza para trazar el tiempo de evolución se observa que un intervalo de 6 años para la displasia, y 13 para la aparición de carcinoma in situ hasta evolucionar en invasor. A pesar de ésta al parecer indolente evolución, un pequeño porcentaje de pacientes tiene evolución rapida que a veces constituye una lesión macroscopica en un año. (3,13,14.)

IV.8 Diagnóstico

Como se señaló antes, la NIC es un trastorno en el que la paciente se encuentra asintomática y no ocurre lesión macroscópica cervical, sin embargo debe hacerse un interrogatorio detallado con respecto a hemorragia intermenstrual o por contacto, así como palpación cuidadosa del cervix y observación con especulo vaginal, siempre que aparezca una lesión visible deberá realizarse una biopsia y se tomará un frotis parezca o no cáncerosa.

Diagnóstico Citológico: G. Papanicolaou y Traut introdujeron por primera vez la técnica de citología, muestras celulares exfoliadas o desprendidas de la superficie del cervix y la vagina son de gran utilidad en las que el citopatólogo estudia los procesos múltiples, aunque provienen de la superficie del cervix y vagina, éstas muestras reflejan con precisión procesos más profundos. Se describen varias técnicas diferentes para obtener especímenes citológicos, el objeto de tener una muestra adecuada de la unión escamocolumnar requerirá desde un simple abatelenguas hasta aditamentos especiales como el citobrush, cepillo diseñado para obtener muestras incluso de endocervix, el hecho es de que la toma de la muestra y la técnica que se adopte debe cumplir los siguientes requisitos. Debe detectar la enfermedad en una etapa en la que el tratamiento temprano proporcione un pronóstico superior a aquel de etapas posteriores, debe ser lo suficientemente sensible para detectar la enfermedad en etapas tempranas, y ser específico para distinguir

cambios inespecíficos, resultara de bajo costo y sera confiable para aquellas pacientes objeto de detección.

En un intento por establecer el consenso sobre la terminología en citología cervical, el National Cancer Institute estableció una reunión de trabajo en Bethesda Maryland en 1988, en donde se define la nueva clasificación bajo el nombre de sistema Bethesda y es la actualmente utilizada. Se toman en cuenta los siguientes parametros. Valor de lo adecuado de la muestra, categorización general del diagnóstico descriptivo. Dentro de éstos 2 apartados se incluye el estudio de procesos infecciosos de cualquier origen, cambios de reacción o reparación celular por efectos inflamatorios o secundarios a efectos de radiación, quimioterapia, efectos de DIU o exposición a dietilelestrol etc. anomalías de células en el epitelio escamoso o glandular, desde lesiones producidas por VPH u otros, displasias e incluso carcinomas epiteliales y no epiteliales, y por último valoración hormonal.

En el sistema Bethesda se incluyen 2 cambios importantes en relación a la clasificación del Papanicolaou, que son los cambios de reacción y reparación secundarios a efectos terapeuticos, inflamatorios y de otra indole pero no los neoplasicos, éstos últimos se incluyen en las anomalías celulares epiteliales y con los datos de lesión por VPH y displasias.

Los principales cambios de terminología en comparación con los sistemas previos se resume en el siguiente cuadro:

Nomenclatura en citología cervical

PAP	OMS	BETHESDA
clase I	normal	límites normales
clase II	atípico	reacción o reparación
clase III	displasia	anomalía de cel. ep. plana
	displasia leve	lesión de bajo grado
	d. moderada	de alto grado VPH
	d. severa	lesión de alto grado
clase IV	ca. in situ	lesión de alto grado
clase V	ca. invasor	ca de c. escamosas
clase V	adenocarcinoma	ca de c. glandulares
clase V		ca no epitelial.

La especificidad de la citología cervicovaginal es de casi 99% lo que sugiere que la prueba da un informe falso positivo y cuando ello ocurre el error interpretativo se debe a cervicitis, reparación, radiación o quimioterapia así como interpretación de la metaplasia como NIC.

La sensibilidad del frotis es de casi 85%, lo que sugiere que casi un 15% de las mujeres estudiadas se pueden reportar como falsas negativas.

La precisión del estudio depende por supuesto de la técnica utilizada para obtener el frotis así como del laboratorio donde se observan las laminillas y de la experiencia del citopatólogo. Las fuentes de error que deben disminuirse al mínimo están en el raspado de la unión escamocolumnar, la obtención de muestra endocervical, la realización de un frotis delgado, adecuarlo sobre la laminilla y su fijación rápida para evitar el artefacto de secado.

La frecuencia recomendada de muestreo citológico cervical es objeto de debate en años recientes, en términos generales se acepta que 2 muestras negativas tomadas en un lapso de tiempo de 6 a 12 meses se considera a la paciente sana. Por otro lado aquella paciente que resulte con alguna alteración específica será candidata a toma de muestras con intervalo de tiempo más corto y someterse a estudios colposcópicos, histológicos si así se requiere. (3,18,19,20,24)

Diagnóstico Colposcópico: Aunque fué descubierta por Hinzelmann en 1925 y se utiliza con amplitud en Europa y Sudamerica para el diagnóstico de lesiones cervicales, su popularidad en E.U. ha sido más lenta probablemente a que la técnica citológica se ha perfeccionado. Staff y Mattingly informaron de la valoración colposcópica de 1410

pacientes con anomalías cervicales que sólo 5.6% requirieron biopsia cuneiforme.

Hay muchos estudios que comparan la precisión diagnóstica de la colposcopia y la citología, sin embargo no debe pensarse en esas 2 técnicas como competitivas sino complementarias, el utilizar ambos métodos mejora la precisión diagnóstica pues se suman las ventajas de ambos. La citología es una excelente técnica de muestreo, rápida, barata y que requiere poco entrenamiento para la obtención de las muestras. La colposcopia requiere de gran entrenamiento y experiencia, mayor tiempo para su realización y por lo tanto de mayor costo, sin embargo en toda paciente con anomalía cervical la colposcopia es el medio excelente para localizar la zona sospechosa, valorar el tamaño, extensión y profundidad y con ello tomar biopsias dirigidas para establecer el diagnóstico histológico.

La correlación de los datos citológicos, colposcópicos e histológicos permite un tratamiento más racional que el confiar en cualquiera de los métodos en forma individual.

Técnica Colposcópica: Para efectuar éste procedimiento se requiere de un instrumento que permita la observación del cervix a mayor aumento y con luz brillante: el colposcopio que generalmente está constituido por un juego de lentes ópticas con incremento de 10 a 40X dispuestos en forma binocular que permite la visión estereoscópica.

Dotado de un filtro verde para incrementar el contraste y visualizar la trama vascular si así se requiere, tiene aditamentos para efectuar tratamientos con láser, CO2 y juego de lentes para otro observador, fuente de luz propia, aditamentos para efectuar fotografías, todo ello dependiendo del modelo del instrumento.

En virtud a que el procedimiento no es invasivo, la exploración no requiere hospitalización de la paciente. En posición ginecológica, se introduce un especulo vivalvo en la vagina para visualizar el cervix el cual se limpia cuidadosamente con un hisopo de algodón seco retirando el exceso de moco o secreción presente, algunos prefieren utilizar hisopos con solución salina, ésta última no es recomendable, si se necesita tomar muestra para estudio citológico, en esta etapa se toma con el método tradicional teniendo cuidado de no ser demasiado vigorosa la toma para evitar sangrados y originar problemas de interpretación colposcópica. Posteriormente se da atención especial a los vasos sanguíneos utilizando el filtro verde, los vasos se tornan en color negro y permite contrastar con el tejido de fondo blanco.

Prueba del ácido acético: Después de la inspección cuidadosa ya mencionada el cervix se impregna con un hisopo humedecido de ácido acético del 1 al 3%, en ésta última concentración el efecto del ácido es lo bastante rápida e intensa y evita que la paciente no sienta irritación local desagradable. El efecto del ácido consiste en coagular las proteínas citoplasmáticas y nucleares del epitelio pavimentoso y glandular y

blanquearlas. Debido a la baja concentración del producto dicha coagulación sólo es perceptible a simple vista cuando la cantidad de proteínas contenidas en las células es importante. El efecto es rápido, progresivo, reversible y reproducible.

En condiciones anormales el epitelio pavimentoso anormalmente sobrecargado de proteínas blanquea la región progresivamente, es la imagen "acetoblanca" que aparece al cabo de 10 a 30 seg. y desaparece a los 40 seg. aproximadamente.

Las células superficiales son las únicas modificadas por tal efecto, la intensidad acetoblanca y su persistencia serán mayores cuanto más rica es la lesión en proteínas, el ácido acético no actúa sobre el moco cervical.

Prueba de Yodo: Schiller empleaba soluciones a base de yodo sobre el cervix la cual originaba una coloración pardo caoba en base a que el glucogeno contenido en el citoplasma de las células normales capta o es teñido por dicha solución.

La coloración es superficial, basta con raspar ligeramente la mucosa para desprender las células superficiales y hacer desaparecer el efecto. La intensidad de la misma es proporcional a la cantidad de glucogeno contenido en las células y es transitoria ya que desaparece al cabo de 10 a 15 minutos. El yodo no actúa sobre la mucosa glandular

que está desprovisto de glucogeno ni sobre las lesiones del epitelio columnar en donde se observa una zona que no se tife en caso de existir lesión, es la zona yodonegativa.

La mayoría de los colposcopistas consideran a la prueba de poca utilidad pues rara vez revelará zonas de anomalía epitelial que el colposcopio no haya detectado.

De acuerdo a los hallazgos observados los resultados se describen con la terminología adoptada por la American Society for Colposcopy and Cervical Patology adoptados también por la FIGO:

Datos colposcopicos normales:

Epitelio escamoso original liso, sonrosado y zona de transformación visible y bién delimitado.

Epitelio cilíndrico, de una sola capa de células productoras de moco que se extiende hacia el endocervix desde el epitelio escamoso original con epitelio metaplásico.

Zona de transformación que suele incluir islotes de epitelio cilíndrico rodeado por epitelio escamoso metaplásico, aberturas glandulares y quistes de Naboth.

Datos colposcopicos anormales:

Zona atipica de transformación: En la que hay datos sugestivos de neoplasia cervical. Epitelio teñido de blanco, lesiones en puntilleo, imagenes en mosaico, hiperqueratosis, vasos sanguineos anormales.

Sospecha de cáncer invasor franco: Cáncer invasor manifiesto no evidente durante la exploración clinica.

Datos colposcopicos insatisfactorios: Casos en los que no puede verse la unión escamocolumnar.

Otros hallazgos colposcopicos: Cervicovaginitis con patron colposcopicos difuso de hiperemia. Erosión verdadera como perdida de continuidad del epitelio secundario habitualmente a traumatismo.

Epitelio atrófico secundario a perdida de estimulo estrogenico.

Condiloma o papiloma: Lesiones exofiticas dentro o fuera de la zona de transformación. (3,5,24,25)

V INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

INTRODUCCION

En la última década el conocimiento de las infecciones por este tipo de virus se ha incrementado debido al impacto social que ha tenido en virtud a su mecanismo de transmisión y la relación que tiene con los procesos neoplásicos en el cervix. El progreso notable en las diversas ramas del conocimiento como es la biología molecular, virología, inmunología y medicina clínica entre otras han aportado datos suficientes para tener un mejor conocimiento. Por el momento se disponen de técnicas sofisticadas de hibridación y clonación del DNA cuando apenas se ha resuelto el misterio de 20 años del conocimiento del coilocito y se descubrieron formas subclínicas del virus del papiloma humano (VPH).

Datos epidemiológicos revelan que la infección por virus del papiloma humano (IVPH) son en extremo frecuentes y en la mayoría de los casos relativamente inocuas e insignificantes desde el punto de vista clínico cuando en realidad la IVPH en el cervix aunado a otros cofactores genera definitivamente lesiones neoplásicas; el poder oncogénico de alguno de los subtipos es evidente de ahí la importancia de su conocimiento y tratamiento oportuno. (36,37,38)

V.1 Epidemiología

A diferencia de otras enfermedades de transmisión sexual los estudios epidemiológicos de esta infección se ven impedidos por la imposibilidad de cultivar el virus y la falta de pruebas serológicas. Mucho de los aspectos clínicos de la enfermedad son muy amplios y ninguna prueba diagnóstica puede detectar todas las etapas de la infección. Las verrugas exofíticas en el condiloma acuminado son sólo la manifestación más evidente desde el punto de vista clínico, la infección latente puede detectarse en epitelio de aspecto normal desde los puntos de vista colposcópico, citológico e histológico de los más de 50 tipos diferentes de VPH identificados a la fecha al menos 13 infectan la región genital y son diferentes de los que producen las verrugas cutáneas en otros sitios del cuerpo. Las lesiones genitales son producidas por los tipos 6 y 11. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 suelen causar infección cervical subclínica y se han relacionado con cáncer cervical, vulvar, vaginal, y displasia del pene.

V.2 Factores de riesgo

Se observan verrugas genitales con mayor frecuencia en personas sexualmente activas de 20 a 24 años, la raza blanca es más afectada que la negra, la promiscuidad sexual, el uso de anticonceptivos orales y el hábito de fumar son también factores de riesgo.

V.3 Mecanismo de transmisión

La transmisión sexual del virus del papiloma humano esta plenamente demostrado. Se ha informado de transmisión no sexual del VPH del tipo 6 y 11 a la conjuntiva y mucosa nasal, la transmisión vertical se ha considerado implicada en la papilomatosis laríngea juvenil, las verrugas genitales en niños se consideran indicador solido de abuso.

V. 4 Virología

Los virus del papiloma humano son miembros de la familia papova virus, que incluye al virus del polioma del ratón, el virus 40 de simio y los virus humanos BKJC, que se incluyen en un grupo por que todos tienen genomas de DNA de doble cadena circular rodeados por una cápside 20 caras (icosaédrica). La partícula viral del papiloma tiene un diámetro de 55 nanómetros y la estructura icosaédrica formado por 72 unidades básicas llamadas capsómeros. La partícula viral es al menos parcialmente termoestable y resiste la desecación, estabilidad que puede permitir la aparición de la infección en algunos casos en que no ha habido contacto directo entre individuos.

El cromosoma viral consta de una molécula de DNA circular e doble cadena. Con la replicación molecular del DNA se hizo posible analizar y comparar los diferentes tipos de VPH. A la fecha hay al

menos 56 tipos diferentes de VPH y cada año se identifican muchos mas.

V.5 Manifestaciones clínicas y evolución natural

Una gran mayoría de pacientes con este padecimiento se considera como subclínica y solo resulta visible a través del estudio colposcópico, los efectos citopáticos del VPH específicamente la atípia coliocítica, la disqueratosis y la multinucleación se descubren en el 2 al 3% de los frotis cervical efectuados de manera sistemática.

En el caso de los condilomas acuminados estos 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 original de la porción.

V.6 Diagnóstico Citológico

El virus del papiloma humano puede diagnosticarse relativamente fácil a través del estudio citológico, Koss y Durfee utilizaron por primera vez el término de atípia coliocítica a los cambios celulares caracterizados por una zona clara perinuclear de borde bien definido rodeada por

citoplasma anfófilo denso y lo relacionaron con las lesiones planas condilomatosas, cambios metaplásicos inmaduros que se pueden confundir o asociar con lesiones displásicas, por lo que el diagnóstico sólo es de sospecha.

V.7 Diagnóstico Colposcópico

Muchas de las imágenes colposcópicas que se catalogan como displasias suelen tener relación con el VPH. Como en el caso de la displasia leve en donde se observa lesiones aceto blancas que muestran papilas y asas vasculares finas análogas a los condilomas pequeños que se pueden situar en la zona de transformación o el epitelio escamoso.

En el caso de los condilomas planos las lesiones aceto blancas guardan relieves muy finos, los bordes de la lesión son irregulares y en algunas ocasiones se observan alteraciones vasculares.

Desde el punto de vista colposcópico se han diseñado diversos esquemas para la evaluación de las imágenes que sugieren displasia y/o VPH como es el de Copleson, Staff o bien el de Reid todos ellos con sus limitaciones interpretativas pero sin embargo son útiles en la evaluación de las lesiones.

V.8 Papiloma virus en el cáncer cervical

De acuerdo a las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos se ha observado la presencia del VPH 16 y 18 en el 70% de los cánceres cervicales y mas del 90% de muestras tumorales, contiene genomas del papiloma virus incluyendo los numeros 31, 33,35, y 39. Por otro lado las lesiones precursoras del cáncer cervical contienen 1 o más de los diferentes tipos de VPH. Estudios recientes indican que las displasias positivas para VPH 16 tienen más posibilidades de evolucionar hacia VPH 16 tienen más posibilidades de evolucionar hacia cáncer. (15,16,26, 36,38,39)

VI INFECCION POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

INTRODUCCION

Las enfermedades de transmisión sexual se han incrementado en las épocas modernas y los agentes infecciosos como el treponema y el gonococo que antes eran muy frecuentes han cedido su lugar en cuanto a su frecuencia para dar paso a otros de mayor frecuencia y no menos importantes como son los agentes virales y el género de clamidia entre otros.

En lo que se refiere a la *Chlamydia trachomatis* se conoce desde hace muchos años, no siempre se toma en cuenta que *Chlamydia trachomatis* (CHT), sea un importante microorganismo patógeno genital, el cual tiene la capacidad de producir muchas enfermedades en diversos órganos, concretamente en el cervix suele producir cervicitis mucopurulenta aunque en la mayoría de las ocasiones suele ser asintomática.

Es importante el conocimiento que dicho microorganismo en un momento determinado puede ascender a través de la cavidad uterina y afectar endometrio y salpinges y con ello condicionar enfermedad pélvica inflamatoria y trastornos de esterilidad. En el epitelio endocervical como

se mencionó y al ser un microorganismo de carácter intracelular obligado suele generar cambios celulares y condicionar neoplasia intraepitelial cervical.

VI.1 Aspectos Microbiológicos

El genero de Chlamydia fué descrito en el año de 1907 por Halberstadter y Von Prowased y está constituido por microorganismos procarióticos que parasitan células eucarióticas caracterizados por ser pequeños cocos gramnegativos intracelulares obligados, los cuales se multiplican sólo en el citoplasma de la célula huésped, en un ciclo caracterizado por cambios de la pequeña partícula infectiva denominada cuerpo elemental hacia formaciones de mayor tamaño que constituyen los cuerpos reticulados o iniciales.

El corpusculo elemental es la forma de transporte extracelular y es altamente infectante, se tiñe en color rojo azulado con Giemsa. La pared celular es una estructura trilaminar rígida análoga a la de las bacterias gramnegativas.

El corpusculo reticular es la forma intracelular y reproductora, de baja capacidad infectiva, constituyen además la parte metabólicamente activa, contienen material nuclear amorfo y están rodeados de una pared delgada y frágil.

Para que CHT llegue a ser un agente patógeno, es necesaria la interacción con células específicas de epitelios escamocolumnares y culminar con la liberación de nuevas partículas infectantes. Este proceso denota la cooperación entre patógeno y huésped, iniciándose con la adherencia que en el caso de CHT limita su preferencia celular en especial a los epitelios de órganos genital y ocular, en tanto que *Chlamydia psittaci* prefiere el epitelio respiratorio.

Las clamidias comparten un grupo antigénico común, el desarrollo de la técnica de inmunofluorescencia permitió la separación de 15 serotipos las relaciones serológicas entre estos son complejas y sus respectivos antígenos no han sido identificados bioquímicamente, los serotipos D y E se han asociado a infección genital y conjuntivitis de inclusión.

Una característica importante es que la CHT produce infecciones latentes, persistentes e inaparentes, se desconoce el mecanismo por virtud del cual la CHT pueda mantenerse en ésta situación. (17, 22,23,26,27,28)

VI.2 Infecciones por clamidias

Se piensa que las clamidias de cepas genitales producen muchas enfermedades en varones, mujeres y niños, entre los más importantes se encuentra el tracoma, conjuntivitis de inclusión en recién nacidos, niños y adultos, otitis media, neumonia en niños inmunodeprimidos, uretritis no gonocócica, epididimitis, síndrome uretral en las mujeres, cervicitis mucopurulenta y asintomática, salpingitis, Síndrome de Fitz, Hugh, Curtis en mujeres jóvenes, bartholinitis entre otras, de ahí la importancia que tiene el germen para la sociedad.

En el hombre la uretritis no gonocócica y la postgonocócica con las complicaciones posteriores, son los padecimientos de mayor frecuencia e importancia en base a que la transmisión es por contacto sexual. (13,14,17,26,27)

VI.3 Infecciones Cervicales

Este proceso es muy frecuente entre las mujeres que acuden a clínicas de enfermedades sexualmente transmisibles, la mayor parte de los aislamientos del germen resultaron de mujeres que han tenido contacto con varones portadores de uretritis no gonocócica y se han

tomado de muestras cervicales, en pacientes embarazadas y puerperas también se aisló el germen y la infección en el neonato se incrementó.

VI.4 Factores de riesgo

Se observa una mayor incidencia del padecimiento en mujeres jóvenes, con inicio de vida sexual activa a edades tempranas, el antecedente de que la pareja presenta síntomas uretrales, la multiplicidad de parejas sexuales, el antecedente de administración de anticonceptivos orales, pacientes que presentan ectopia cervical o erosión verdadera o portadoras de DIU, en éstas últimas se ha asociado con salpingitis por CHT. (27,28,30,31)

VI.5 Signos y síntomas

No existen signos o síntomas característicos en lo que a infección en el cervix se refiere, aproximadamente dos terceras partes de las pacientes son asintomáticas y la sospecha de la presencia se hace a través de un resultado citológico que se reporte con imágenes en vidrio despolido, característico de la ICHT, o que acuden a la clínica de displasias, o en pacientes con problemas de esterilidad y por último por el antecedente de que la pareja presenta sintomatología uretral.

Cuando la infección se hace aparente, puede generar procesos inflamatorios con datos de congestión y eritema en el epitelio cervical

con la existencia previa o nó de erosiones cervicales o ectopia, en un 25% de las pacientes se presenta descargas mucopurulentas del endocervix cuyos cultivos no se relacionan con algún otro microorganismo. Sin embargo la asociación con el gonococo está bien demostrada; así como también en las uretritis no gonococcicas. (27,28,30)

VI.6 Displasia cervical

Se sabe poco acerca de los efectos a largo plazo de la infección del cervix por clamidias. Su frecuencia de aparición de mujeres con displasia cervical fué investigada por Schachter, las tasas de aislamiento fueron de 4.1% para las mujeres con displasia y de 0.8% en una clínica de detección de cáncer. Usando el procedimiento de microinmunofluorescencia, los autores encontraron anticuerpos anticlamidias en títulos mayores de 16 en el 43 % de mujeres con displasia y en 25% en pacientes en clínica de detección de cáncer, sin embargo era evidente que ambas poblaciones no fueron estudiadas en relación a los factores de riesgo. Pavonen en 1979 publicaron resultados similares en sus aspectos generales. utilizando una prueba de micro IF. de antígeno único comunicando títulos mayores de 64 en 41% de las pacientes con atípia cervical y en 20% de un grupo control. Alberico y cols. demostraron la frecuencia de CHT. en pacientes con displasia severa hasta un 75% en esas pacientes la asociación con IVPH también fué marcada, en los

grados menores de displasia la presencia de CHT no fue estadísticamente significativa (12).

De lo antes mencionado el interés por demostrar la posible relación epidemiológica entre la infección y la displasia es latente, con los datos de que se dispone en la actualidad no se puede determinar de forma exacta. (17,27,28,33,34,35)

VI.7 Diagnóstico

Aislamiento de Chlamydia Trachomatis: Se conocen 2 métodos de aislamiento, uno de ellos consiste en el cultivo en el saco vitelino de huevo fertilizado de gallina, es la técnica original sin embargo la contaminación frecuente y las reacciones cruzadas hacen que la sensibilidad sea baja.

El segundo método se trata del cultivo de CHT en células de McCoy o de células de HELA 229, cualquiera de éstas líneas celulares que se utilice, el procedimiento de aislamiento se basa en la centrifugación de la muestra clínica sobre una monocapa de células, tratadas para reducir el metabolismo celular y posteriormente las monocapas inoculadas se incuban de 35 a 37 oC. durante 1 a 3 días, dependiendo del método de tinción que se utilice. Las células McCoy fueron inicialmente células sinoviales humanas, pero en algún momento de su historia se contaminaron con células de un cariotipo similar al

ratón, ésta técnica de cultivo resulta ser más confiable. Finalmente las técnicas de cultivo son muy sofisticadas y sólo en determinados laboratorios de investigación se lleva a cabo.

VI.8 Diagnóstico serológico

La detección de anticuerpos hacia estos agentes usando una variedad de técnicas serológicas son más sencillas y al alcance de la población en general. La prueba de microinmunofluorescencia, detección de antígenos por radioinmunoanálisis y fijación de complemento son las de mayor sensibilidad, de hecho las 2 primeras otorgan un 95% de confiabilidad diagnóstica.

Microinmunofluorescencia: Se basa en la utilización de antígenos de títulos altos obtenidos del desarrollo en saco vitelino, los Ag. específicos se colocan en un portaobjetos con dispositivo especial. Una vez seca la muestra de Ag. se cubren con gotas de suero del paciente. Para el estudio de secreciones endocervicales la muestra problema se pone en contacto con una preparación conocida que contiene anticuerpos específicos para CHT. y posteriormente se observa al microscopio de inmunofluorescencia para observar la presencia de antígenos en las células afectadas que dan imágenes de puntilleo verdoso en el interior y

al margen de la membrana de las células afectadas. En la actualidad ésta técnica es la más confiable.

VI.9 Diagnóstico Citológico

A través de éste procedimiento se pueden observar imágenes celulares en "tiro al blanco" sugestivas de la presencia de clamidia, sin embargo el diagnóstico es sólo de sospecha en virtud de que se han observado falsas positivas, el resultado citológico se debe valorar con los antecedentes personales de la paciente y la posible sintomatología.

VII JUSTIFICACION

El conocimiento de las enfermedades de transmisión sexual en la práctica ginecológica cada día es más amplio, gracias a las aportaciones de las diversas ramas en el campo de la medicina, su importancia y repercusión en la sociedad así lo requieren.

Dentro de éste grupo de enfermedades, la infección por virus del papiloma humano y la infección por Chlamydia Trachomatis adquieren especial interés, la primera de ellas por la asociación con la neoplasia intraepitelial cervical y el poder oncogénico que se la atribuye y la segunda por los cambios inflamatorios que puede generar en el cervix y su posible asociación con los fenómenos displásicos, su presencia en el cervix es un factor de riesgo o bien es un cofactor en el desarrollo de la neoplasia intraepitelial del cervix. Ambos padecimientos, el papiloma humano y la clamidia son en la mayoría de los casos fenómenos asintomáticos por lo que el diagnóstico debe ser oportuno para ofrecer un tratamiento adecuado a las condiciones de cada paciente.

La justificación del estudio es conocer si la Chlamydia trachomatis es más frecuente en el cervix que presenta alteraciones displásicas, si dichas lesiones generan las condiciones adecuadas para el desarrollo de éste germen o bien, si la Chlamydia asociada a otros determinantes

como es la asociación de infección por virus del papiloma humano, producen cambios en el núcleo y citoplasma de las células del epitelio cervical, principalmente en la zona de transformación tan severos como los arriba mencionados.

VIII OBJETIVO

Identificar la asociación entre la presentación de fenómenos displásicos e infección por virus del papiloma humano, y la presencia de *Chlamydia trachomatis*, a través de estudio inmunológico en pacientes que cursen con infección del virus del papiloma humano en el cervix o bien que se haya determinado neoplasia intraepitelial cervical a través del recurso de la colposcopia y corroborado con estudio histológico para determinar el factor de riesgo que representa la infección en el cervix por *Chlamydia Trachomatis*.

Comprobar el valor de la citología exfoliativa como un recurso de diagnóstico de sospecha en la infección de *Chlamydia Trachomatis* y en lesiones precursoras del cáncer cervico uterino.

IX MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles de tipo observacional, prospectivo, comparativo y transversal en el Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos durante el periodo de enero a diciembre de 1992.

El universo de la población estudiada fue a todas las pacientes derecho-habientes al servicio médico del Hospital de Petroleos Mexicanos que acudieron a la clínica de

displasias del servicio de ginecología por presentar un estudio citológico sospechoso de presentar infección del virus de papiloma humano, neoplasia intraepitelial cervical o infección por Chlamydia Trachomatis.

Fueron seleccionadas en forma secuencial un total de 193 pacientes las cuales se dividieron en dos grupos; el primero de ellos, formado por 61 pacientes, cuyo estudio citológico resultó alterado por cualquiera de los 3 padecimientos antes mencionados. El segundo grupo denominado como control, constituido por 132 pacientes que sólo presentaron estudio citológico normal o sospechoso de infección por Chlamydia Trachomatis.

A todas las pacientes se les solicitó su edad, número de gestaciones, partos, abortos, cesareas e inicio de vida sexual activa. Las pacientes del grupo 1 presentaron alteraciones citológicas

caracterizadas por imagenes sugestivas de neoplasia intraepitelial cervical asociadas o nó a imagenes colocíticas sugestivas de infección por virus del papiloma humano, o imagenes de infección por Chlamydia Trachomatis.

Posteriormente se les realizó estudio colposcópico demostrando en todas ellas lesiones acetoblancas corroborando los diagnosticos de IVPH o NIC y se les tomó biopsia dirigida de la lesión. Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico, a todas las pacientes se les envió a laboratorio para tomar muestra de secreción endocervical y determinar la presencia de antígenos de Chlamydia por la técnica de microinmunofluorescencia directa.

El segundo grupo o control, formado por 132 pacientes las cuales se les solicitó los mismo datos de las pacientes del grupo 1 y sólo estudio citológico que resultara normal o con alteraciones diferentes de las del grupo problema.

X RESULTADOS

De las 61 pacientes del grupo problema a quienes se les practicó estudio inmunológico, 8 de ellas resultaron positivas para *Chlamydia trachomatis*, que significa un 13.1%. En el estudio citológico, como diagnóstico de sospecha se observaron imágenes sugestivas en 23 pacientes, que significa un 37.7%.

El diagnóstico histopatológico demostró la presencia de IVPH en 31 pacientes con 50.8% y en 21 pacientes lesiones del tipo de displasia leve que revela el 34.4%. La asociación de displasia leve e IVPH se encontró en 4 pacientes o 6.6% y en 3 resultados más se observó displasia severa e IVPH que significa un 4.9%. Se observó sólo displasia severa en una paciente y en ótra la asociación de displasia moderada e IVPH que representa el 1.6% respectivamente.

En cuanto a la edad de inicio de vida sexual, se observó que en el grupo problema, 11 de las pacientes la iniciaron a la edad de 19 años o 18% del total, ótras 9 la iniciaron a los 17 años y otras en igual numero a los 18 años con un 14.8% respectivamente.

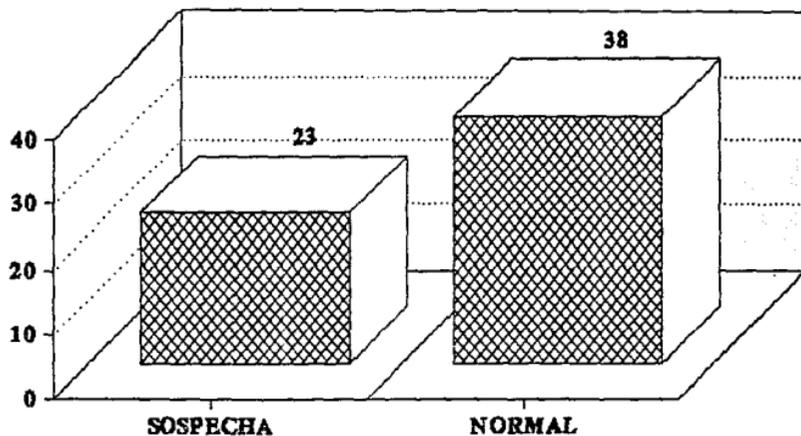
A la edad de 20 años, 7 pacientes la iniciaron, y un total de 20 pacientes iniciaron su vida sexual a los 16, 21, 22 y 23 años, 5 pacientes en cada grupo de edad respectivamente. La edad promedio de inicio de vida sexual fue de 19.9 años.

En lo que respecta al grupo contról, el diagnóstico citológico resultó positivo para Chlamydia en 6 de las 132 pacientes que forman éste grupo, que representa un 4.5%

Los resultados en cuanto al numero de gestaciones, partos, abortos y cesareas no son relevantes para el objetivo de nuestro estudio y se pueden observar en las gráficas anexadas al texto.

XI GRAFICAS

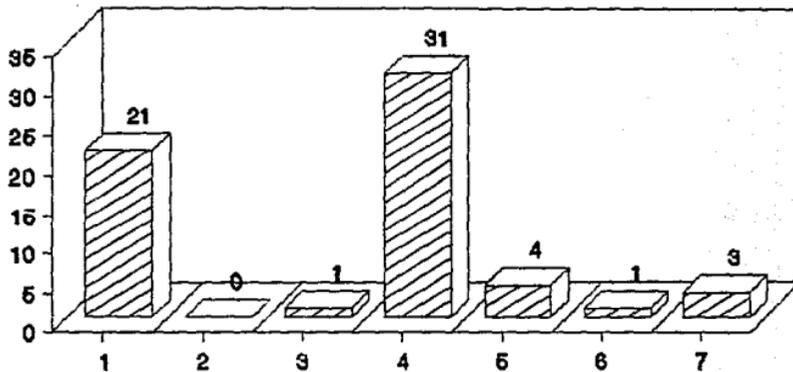
DIAGNOSTICO CITOLOGICO



NUMERO DE PACIENTES

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

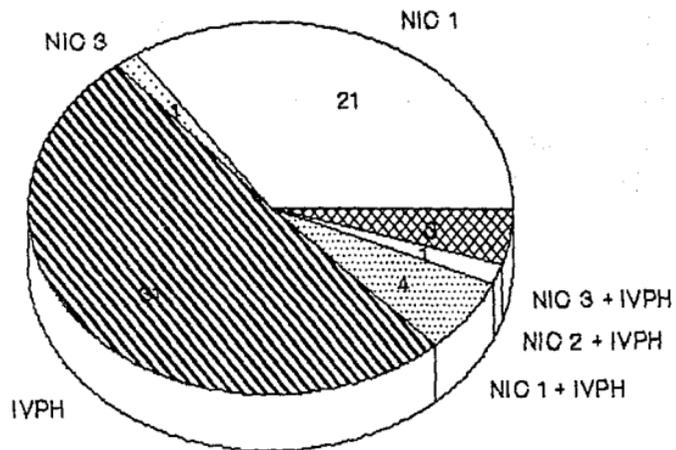
NUMERO DE PACIENTES



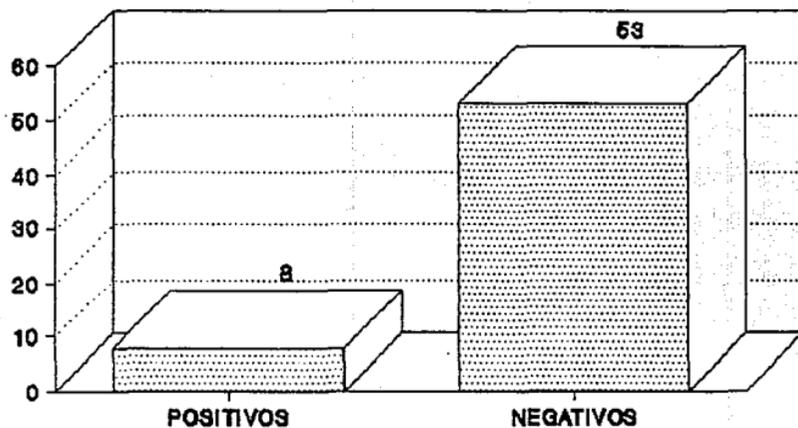
DIAGNOSTICO

1 = NIC 1 2 = NIC 2 3 = NIC 3
4 = IVPH 5 = NIC 1 + IVPH
6 = NIC 2 + IVPH 7 = NIC 3 + IVPH

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

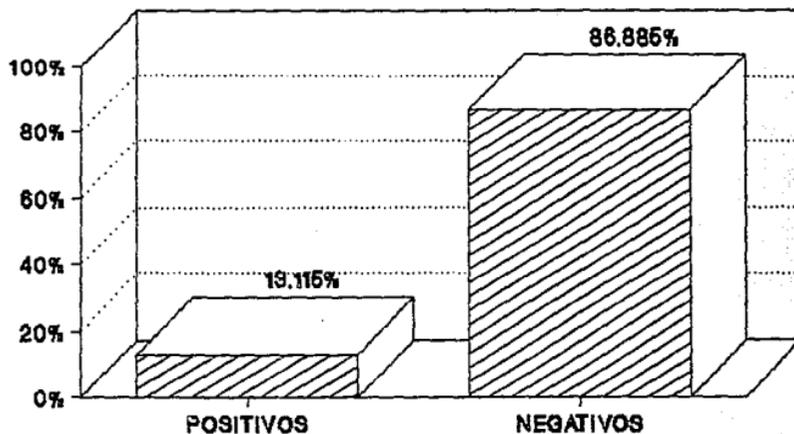


ESTUDIO INMUNOLOGICO



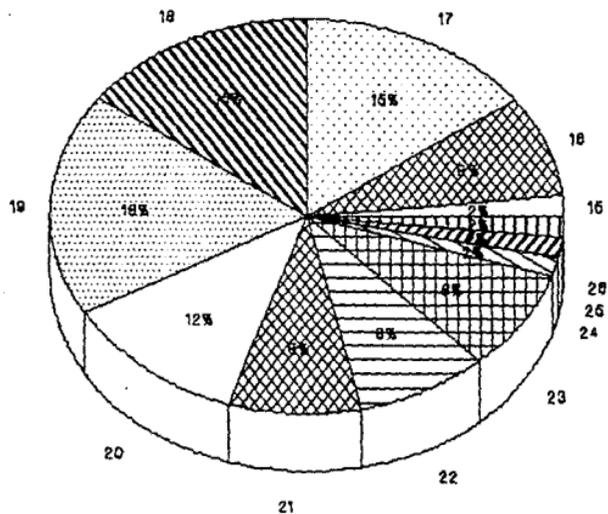
GRUPO 1

ESTUDIO INMUNOLOGICO



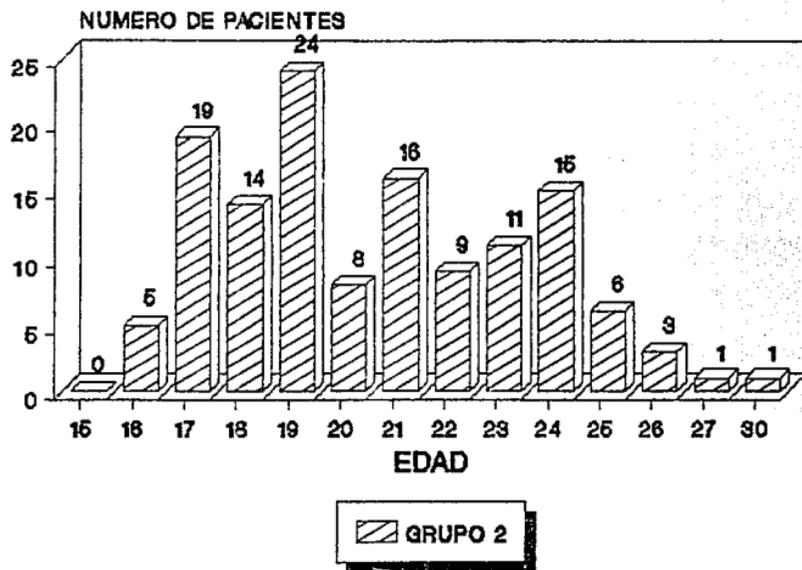
 GRUPO 1

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA POR EDADES

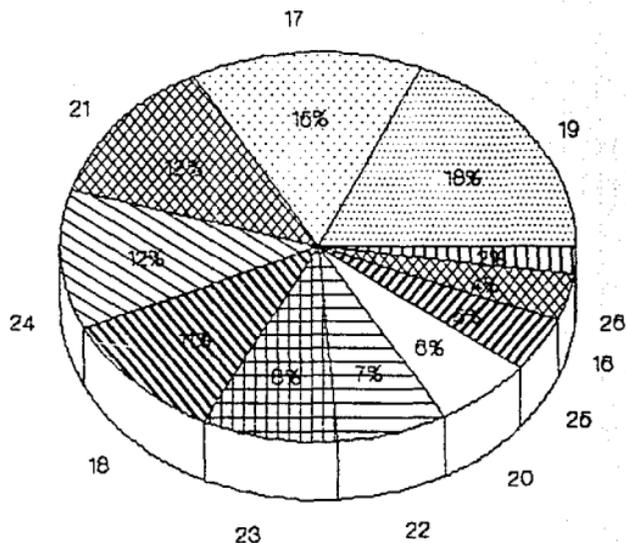


GRUPO 1

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA



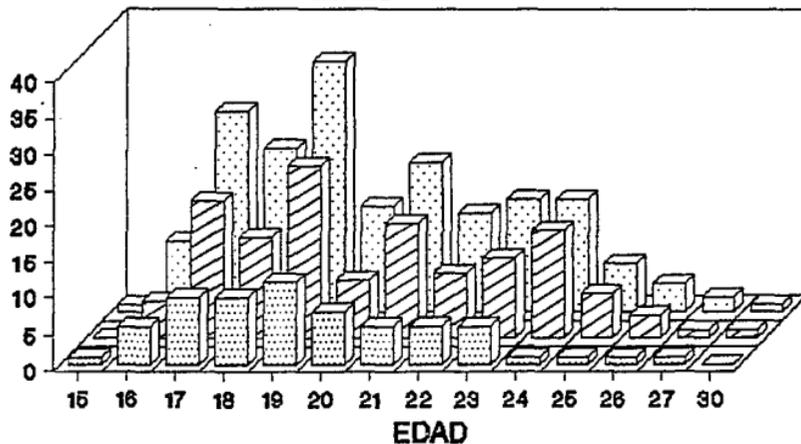
INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA POR EDADES



GRUPO 2

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA

NUMERO DE PACIENTES



GRUPO 1 GRUPO 2 TOTAL

XII DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que el grupo de pacientes problema presenta un 13.1% de positividad de prevalencia de Chlamydia Trachomatis en las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino, lo cuál significa que la paciente con neoplasia intraepitelial cervical con IVPH o sin ésta última tiene 12.5 veces mayor riesgo de presentar infección por Chlamydia trachomatis de las que no presentan displasia cervical, en base a apoyos estadísticos en razón de Momios, con limites de confianza de Cornfield del 95% con media media de Pearson.

Los resultados obtenidos en el presente estudio son estadísticamente significativos y acordes a las cifras obtenidas en otros estudios que se mencionan en la literatura internacional. El grupo de pacientes control sólo se sometió a estudio citológico en base a los recursos con que cuenta nuestra institución.

XII CONCLUSION

La paciente que cursa con infección por *Chlamydia trachomatis* en el cervix tiene un factor de riesgo elevado de que dichas lesiones se asocien a un proceso viral, concretamente a infección por virus del papiloma humano o bien a un proceso de displasia cervical, y conociendo que dichas lesiones son conocidas como precursoras de cáncer cervicouterino la importancia radica en establecer un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, por otro lado se debe tener presente que en la mayoría de las ocasiones, éste proceso infeccioso es asintomático y afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva. Aunque aún no se conoce el papel que juega la *Chlamydia trachomatis* en éste tipo de lesiones, es evidente su presencia y crea el interés por establecer si la *Chlamydia* origina fenómenos displásicos, o si éstos últimos favorecen las condiciones adecuadas para la proliferación de éste germen.

Las medidas preventivas serán encaminadas hacia una adecuada orientación de la pareja en estudio; por otro lado el recurso de la citología exfoliativa como método de diagnóstico de sospecha sigue siendo de fácil acceso a la población en general y debe ser obligado en toda paciente con vida sexual activa.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Lockart R.D. Hamilton G.F.
Anatomía Humana.
Ed. Interamericana, 1988.
- 2) Williams, Pritchard y Macdonald.
Tratado de Obstetricia.
Ed. Salvat 2a. ed. 1980.
- 3) Novak, Jones H.
Tratado de Ginecología.
Ed. Interamericana 11a. ed. 1991.
- 4) Ham Arthur.
Tratado de Histología.
Ed. Interamericana 7a. ed. 1975.
- 5) Cartier Rene.
Colposcopia Práctica.
Ed. Seriba, 1986.
- 6) Richard C. Jaworski.
Endocervical Glandular Dysplasia, Adenocarcinoma In Situ.
Seminars in Diagnostic Pathology. Vol. 7 N. 3 August 1990.
- 7) Moore Keith.
Embriología Clínica.
Ed. Interamericana, 1983.
- 8) Ocaña Castañeda Ana María y García M. Leopoldo.
Sistema Urogenital.
Ed. UNAM ENEP Iztacala, 1987.
- 9) Robbins
Patología Estructural y Funcional
Ed. Interamericana 1975 1a. ed.

- 10) Anderson Mg Hartley R.
Cervical Crypt Involvement by Intraepitelial neoplasia.
Obstet. Gynecology Vol. 55, 1980 pag. 546-550.
- 11) Richart R.M.
Cervical Intraepitelial Neoplasia.
In Sommers S.C. Pathology Annual 1973 N.Y. pag.30.
- 12) S. Alberico, M. C. Facca M. Quaranta.
Infezione da Chlamydia Trachomatis e lesioni Displastiche della cervice uterina (CIN).
Minerva Ginecológica Vol. 41 N. 7 pag. 343,347.
- 13) Alerting Thomas J. Jordan Scott.
Association of Human Papillomavirus and Chlamydia Infections with Incidence Cervical Neoplasia.
Acta Cytológica The Journal of Clinical Cytology and Cytopathology Vol. 29 N. 5 Sept. - Oct. 1985.
- 14) Harnekan Anwari, Leiman Gladwyn, Markowitz Stephen.
Cytologically Detected Chlamydia Changes and Progression of Cervical Intraepitelial Neoplasias.
Acta Cytológica, The International academy of Cytology Vol. 29 N. 5 Sept. - Oct. 1985.
- 15) Hans - B Krebs, MD
Mitos en la Investigación de Papilomavirus Humano.
Clinicas Obstetricas y Ginecológicas Vol. 1 1989.
- 16) Reid Richard, Broker T. y cols.
Papilomavirus Humanos.
Ginecologia y Obstetricia Temas Actuales Vol. 2, 1987.
- 17) Oriel J.D., G.L. Riagnay.
Infecciones Genitales Causadas por Chlamydia Trachomatis.
Ed. Científica PLM, 1985.
- 18) Wilkinson Edward J.

- 19) National Cáncer Institute Workshop
The 1988 Bethesda System for Reporting
Cervical=Vaginal Cytol6gical Diagnoses.
JAMA August 18, 1989 Vol. 262, N. 7 1989.
- 20) Gacomini MD, Simi Umberto MD.
Nomenclature for The Cytodiagnosis of Cervical Intraepitelial lesions.
Jama Vol. 35 N. 4 August 1991.
- 21) Fahmy M Kamal, Ismail Hazem, Mohamad Sammour.
Cervical Pathology with Intrauterine Contraceptive Devices
A Cyto-Pathol6gical Study.
Contraception. Vol. 41 N. 3 March 1990.
- 22) Mass6 Richard Laperriere H6l6ne, Rousseau H6l6ne.
Chlamydia Trachomatis Cervical Infection: Prevalence and
Determinants Among Women Presenting for Routine
Gynecologic Examination.
Can Med Assoc. J. Vol. 148 N. 8 Oct. 1991.
- 23) Ostengard L., Lunderose A.G.
Age and sex correlation of Chlamydia Trachomatis infections
evaluated by the culture technique and by an enzyme
inmunosorbent assay, IDEIA.
European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive
Biology Vol. 34 (1990) pag. 273-281.
- 24) Frish Lawrence, MD Parmar Harshad MD.
Improving the sensitivity of cervical cytologic screening a
comparison of duplicate smears and colposcopic examination
of parients with cytologic inflamatory epithelial changes.
Acta Cytol6gica Vol. 34 N. 2, 1990 pag 136 - 138.
- 25) Frish Lawrence, Parmar Harshod.
Colposcopy of Patients with Cytologic Inflamatory Epitelial Changes.
Acta Cytol6gica Vol. 34 N. 2 1990 pag. 133-135.

- 26) Dorman Sandy, Danos Leight.
Detection of Chlamydia Trachomatis in Papanicolaou=Stained Cervica Smears by an Indirect Immunoperoxidase Method.
Acta Cytológica. Vol. 29 N. 5 Sept=Oct. 1985.
- 27) Geerling Sonja, Nettum J.
Sensitivity and Specificity of The Papanicolaou=Stained Cervical Smear in the Diagnosis of Chlamydia Trachomatis Infection.
Acta Cytológica. Vol. 29 N. 5 Sept=Oct. 1985.
- 28) Lindner Luther, Geerlin Sonja.
The Cytologic Features of Chlamydial Trachomatis Cervicitis.
Acta Cytológica. Vol. 29 N. 5 Sept=Oct. 1985.
- 29) Shiina Yoshio.
Cytomorphologic and Immunocytochemical Infections in Cervical Smear.
Acta Cytológica. Vol. 29 N. 5 Oct. 1985.
- 30) Barton Simon, Hollinworth A.
Possible Cofactors in the Etiology of Cervical Intraepithelial Neoplasia.
Journal of Reproductive Medicine Vol. 34 N. 9 Sept 1989.
- 31) Calderon Jaimes E.
Biología y Patogenia de Chlamydia Trachomatis.
Infectologia Año 7 N. 3, Marzo 1987.
- 32) Narcio Reyes Ma. de Lourdes.
Infecciones Causadas Por Chlamydia Trachomatis.
Infectologia Año 7 N. 5, Mayo 1987.
- 33) Garcia Elorriaga Guadalupe de Los A.
Biología Molecular e Implicaciones Clínicas del Género Chlamydia.
Infectologia Año 7 N. 11, Noviembre 1987.
- 34) Remafedi Gary.

Clinical Predictors of Chlamydia Trachomatis Endocervicitis in Adolescent Women.

AJDC. Vol. 143, Dic. 1989.

- 35) Svensson Lars, Bergelin.
Effective Sampling Device And Mucopurulent Cervicitis in Women With Chlamydial Cervical Infection.
Acta Obstet. Gynecol Scand. Vol. 68, 1989.
- 36) Bickell Nina, Vermund S.
Human Papillomavirus, Gonorrhea, Syphilis, and Cervical Dysplasia in Jailed Women.
American Journal of Public Health. Vol. 81, N. 10 Oct. 1991.
- 37) Herrero Rolando, Brinton L.
Sexual Behavior Venereal Diseases, Hygiene Practices, and Invasive Cervical Cancer in a High Risk Population.
Cancer Vol. 65 January, 1990.
- 38) Ambros R. Kurman R. MD
Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix.
Seminar in Diagnostic Pathology Vol. 7 N. 3 August, 1990.
- 39) Eschenbach D. Hillier S.
Advances in Diagnostic Testing for Vaginitis and Cervicitis
Journal of Reproductive Medicine Vol. 34 N. 8 Aug. 1989.
- 40) Robert Marie, Yao S.
Squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Seminars in Diagnostic Pathology Vol. 7 N. 3 Aug. 1990.
- 41) Young R. Scully R.
Invasive Adenocarcinoma and Related Tumors of the Uterine Cervix.
Seminars in Diagnostic Pathology Vol. 7 N. 3 Aug. 1990.