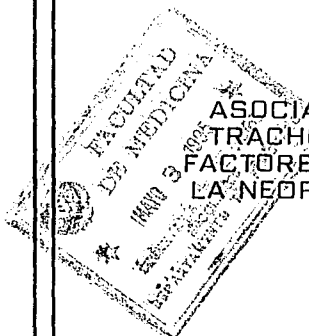


11217
52



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA ZEF
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
" DR. LUIS CASTELAZO AYALA "



ASOCIACION DE CHLAMYDIA
TRACHOMATIS Y VPH, COMO
FACTORES PREDISPONENTES EN
LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL

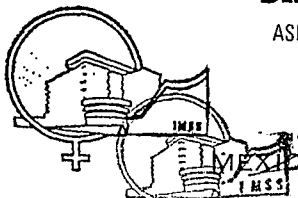
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DR. YAKOV FLORES AVILES

ASESOR: DR. JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ



ENSEÑANZA

NGO "LUIS CASTELAZO AYALA"

IMSS

MARZO DE 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TITULAR DEL CURSO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA:**

DR. RENE BAILON URIZA

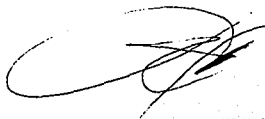
DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA"

JEFE DE ENSEÑANZA:

DR. FRANCISCO JAVIER GOMEZ GARCIA

ASESOR:

DR. JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JL Gonzalez Sanchez', written in a cursive style.

AGRADECIMIENTO

A DIOS

OFREZCAMOS SIEMPRE A DIOS, POR MEDIO DE EL, SACRIFICIO DE ALABANZA, ES DECIR, FRUTO DE LABIOS QUE CONFIESAN SU NOMBRE.

Y DE HACER BIEN Y DE LA AYUDA MUTUA NO OS OLVIDEIS; PORQUE DE TALES SACRIFICIOS SE AGRADA DIOS.

ORAD POR NOSOTROS; PUES CONFIAMOS EN QUE TENEMOS BUENA CONCIENCIA, DESEANDO CONducIRNOS BIEN EN TODO.

HEBREOS 13:15-18.

A LOS PACIENTES

DE QUIENES APRENDI LO MEJOR DE LOS PADECIMIENTOS Y QUE DEPOSITARON SU CONFINZA SIN DEPARAR EN SU MANEJO.

A MIS PADRES Y HERMANOS

QUE CON SU APOYO MORAL, CONSEJOS Y CONFIANZA LOGRARON FORJAR EN MI LA ENTEREZA PARA CULMINAR TAN ANHELADO PROPOSITO EN LA VIDA.

A MI BELLA Y BRILLANTE ESPOSA

POR SU AYUDA Y DESVELOES COMPARTIDOS

A TODOS Y CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE COLABORARON DESINTERESADAMENTE PARA LA CULMINACION DE ESTE TRABAJO.

GRACIAS

INDICE

	<i>Página</i>
<i>Introducción</i>	1
<i>Objetivo</i>	2
<i>Planteamiento del problema</i>	3
<i>Hipótesis</i>	4
<i>Material y Métodos</i>	5
<i>Resultados</i>	8
<i>Discusión</i>	10
<i>Resumen</i>	13
<i>Bibliografía</i>	17

INTRODUCCION

La historia natural del cáncer cervicouterino considera un agente desconocido^{1,2}. Las lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior que le preceden son diagnosticadas con mayor frecuencia mediante citología y colposcopia^{3,4,5}.

El virus del papiloma humano (VPH) es asociado con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en un 90-95 %^{6,7,8,9}. Pero también se acepta que hay otros cofactores entre los que destaca la Chlamydia Trachomatis^{10,11,12,13,14}. Entre los cofactores implicados, Schiffman, Osse^{8,15}, además de la herencia, anticonceptivos, inmunidad, mencionan el papel de la Chlamydia, que Arcos de la Plaza y otros autores^{10,14,16,21} reportan con una incidencia del 14.8% en pacientes con patología de NIC, en comparación al 4.9% de la población en general. Dillner y otros autores^{17,18}, en estudios para enfermedades para cáncer cervicouterino en presencia de enfermedades de transmisión sexual, llevaron a cabo el estudio seroepidemiológico en 94 pacientes, encontraron anticuerpos inmunoglobulina G e inmunoglobulina A de antígenos derivados de los

subtipos de VPH^{6,11,16 y 18}. Así mismo, encuentran alto porcentaje de anticuerpos inmunoglobulina para Chlamydia Trachomatis^{19,20}.

OBJETIVO

El presente estudio tiene como propósito el investigar si hay asociación de la infección por virus del Papiloma Humano con la Chlamydia Trachomatis que pudiesen actuar como cofactores en la etiología de la NIC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si la presencia de infección por Chamydia Trachomatis asociada al virus Papiloma Humano es determinante para la aparición de la Neoplasia Intraepitelial Cervical.

HIPOTESIS

La asociación de la infección por virus del Papiloma Humano más Chlamydia Trachomatis no tienen ninguna participación para la Neoplasia Intraepitelial Cervical.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en la Clínica de Colposcopia del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", con apoyo del servicio de Patología del Hospital Centro Médico Nacional "La Raza", ambos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); de Enero a Junio de 1994, en 37 pacientes con diagnóstico inicial citológico de NIC en sus diferentes grados y de virus del papiloma humano (VPH), a las cuales se realizó colposcopia y biopsia dirigida corroborando mediante estudio histopatológico los diagnósticos; teniendo como criterios de inclusión los siguientes: 1) Pacientes femeninos, 2) Edad de 15 a 70 años, 3) No embarazadas, 4) Sin tratamiento previo para cervicovaginitis, 5) Sin otra patología agregada (pólipos, hiperplasia glandular endocervical). Los criterios de exclusión: 1) Pacientes femeninos menores de 15 años y mayores de 70 años, 2) Embarazadas, 3) Con otra patología asociada, 4) Con tratamiento previo para cervicovaginitis.

En posición ginecológica se realizó especuloscopia, sin limpieza cervical, se tomó muestra endocervical mediante cepillado, el cual es

rotado en 360° (grados) en tres ocasiones, colocando la muestra en un portaobjetos delimitado por una cavidad cóncava (Kit Diagnostic Pathfinder), la cual es fijada con etanol, dejándose secar a la intemperie. Posteriormente fueron procesadas utilizando el método de aplicación de anticuerpos monoclonales de fluoresceína conjugada, aplicando una gota de 30 microlitros de este reactivo sobre el área cóncava de la laminilla donde previamente había sido depositada la muestra endocervical, dejándose incubar por un lapso de 15 minutos dentro de un recipiente con humedad, éste a su vez en cuarto a temperatura ambiente, una vez transcurrido el tiempo de incubación cada laminilla fue lavada con agua destilada por un lapso de 10 a 15 segundos vertiendo el agua en la periferia de la cavidad, tratando de no con esta maniobra eliminar la muestra de fróntis, sino únicamente eliminar el exceso de fluoresceína. Una vez realizado este paso se procede a colocar una gota de medio de montaje (aceite) y se coloca cubreobjeto, tratando de eliminar toda presencia de aire entre este y la laminilla, una vez preparada en su totalidad cada muestra se da un lapso de 78 horas para su revisión bajo microscopía de inmunofluorescencia, mientras tanto estas muestras son guardadas en lo obscuro y bajo

temperatura controlada de 2-8 °C bajo cero. Al cabo de este tiempo se procedió a realizar la observación de todas y cada una de las laminillas, inicialmente a una amplificación de 400-500x (aumentos). Se confirmó el diagnóstico mediante el procedimiento microscópico de inmersión a 1000x (aumentos) con aceite. El tiempo que requirió en promedio cada laminilla para su valoración fué , aproximadamente, de 40 minutos. Para esta población estudiada el método de análisis estadístico se llevo a cabo con la χ^2 .

RESULTADOS

Nuestro estudio comprendió 37 pacientes con diagnóstico conocido por citología cervical de NIC en sus distintos grados, así como la ausencia de esta patología y la presencia de VPH sólo o asociado a NIC, encontrando los siguientes resultados (Tabla I) los que fueron corroborados a su vez por colposcopia y estudio histológico.

Con respecto al objetivo del presente estudio, el cual es demostrar la presencia de Chlamydia Trachomatis o su asociación a VPH como cofactores coadyuvantes para la NIC, se obtuvo un total de 12 laminillas positivas (32.4%) del total de 37 muestras, siendo sometido este resultado al análisis estadístico de X^2 con los siguientes grados de libertad $P > 0.50 - < 0.75$, encontrando para nuestra población una $X^2 = 0.32$, este valor no es representativo para el número de pacientes estudiadas, ya que cae fuera de nuestros grados de libertad dado lo pequeño de nuestra población, sin embargo, desde el punto de vista porcentual, implica una incidencia importante y representativa. Al realizar el análisis las variables a estudiar fueron: presencia de neoplasia intraepitelial cervical y Chlamydia Trachomatis, ya que la variable

VPH no puede ser sometida a estudio, por su presencia positiva en todo el grupo estudiado, se comparó úricamente la presencia de NIC más Chlamydia, NIC sin Chlamydia o bién ninguna de las dos, como se muestra en la tabla II. De la misma forma se realizó el análisis del grupo etáreo donde se encontró la mayor frecuencia de mujeres con Chlamydia, los resultados se pueden observar en la tabla III. Encontramos que el grupo etáreo con mayor frecuencia es el comprendido en el intervalo de las edades 31 a 40 años; la presencia de este padecimiento no se explica solamente por la edad, el inicio de la vida sexual activa, sino que habría que valorar otros parámetros no considerados en nuestro trabajo, como serían: El número de compañeros sexuales, tanto del hombre como de la mujer, tabaquismo, antecedentes de enfermedades sexualmente transmisibles, nivel socioeconómico, etc., los cuales darían más significancia al estudio.

DISCUSION

Existe una fuerte asociación entre infecciones por el virus del Papiloma humano (VPH) así como de enfermedades sexualmente transmisibles de las cuales ocupa un lugar preponderante la Chlamydia Trachomatis en relación directa y proporcional con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC)^{6,7,8,9,10,11,12,13,14} en tal relación, que puede ser temporal, el proceso infeccioso y la presencia de VPH guarda una incógnita aún no dilucidada en el proceso de cambios estructurales y el desarrollo de NIC, no sin pasar por alto que existe una importancia específica con respecto al subtipo de VPH (ejem. 16 y 18), así como de otros factores de riesgo: edad, raza, inmunidad, anticoncepción, número de compañeros sexuales, inicio de vida sexual, etc.^{19,20,21} . Se cuentan con estudios completos, objetivos, donde se ha demostrado la importancia de la presencia de Chlamydia Trachomatis en procesos infecciosos hasta en un 14.8% y el VPH asociado a NIC en un 90-95% desconociendo la asociación de estos con Chlamydia^{10,14,16} .

La citología vaginal ha sido, y es, un método de diagnóstico importante para estas tres patologías. En

últimas décadas en nuestro país ha tomado mayor auge el estudio y valoración colposcópica e histológica para el diagnóstico y manejo de estas patologías. En las últimas dos décadas se han desarrollado nuevos métodos y técnicas de diagnóstico para Chlamydia Trachomatis que pueden abatir tiempo-costo. Contando actualmente con un sin número de estos, tal es el caso de los medios de cultivo, pruebas de inmunoensayo enzimático, de hibridación de ácido nucleico, serológicos, uso de anticuerpos monoclonales con fluoresceína conjugada, etc., cada uno implicando sus inconvenientes, así como diferentes porcentajes de sensibilidad y especificidad^{17,19,20,21,22,23,24}. El estudio fué realizado con anticuerpos monoclonales de fluoresceína conjugada y valorada mediante inmunofluorescencia encontrando resultados satisfactorios en el diagnóstico, costo y tiempo. Considerando importante la referencia en la literatura de una sensibilidad de 92% y una especificidad de 97%, con valores predictivos positivos y negativos de 90 y 98% respectivamente, esto comparado con los cultivos, los cuales son considerados con un 100% de exactitud para el diagnóstico, pero teniendo la desventaja del costo y tiempo^{25,26,27,28,29,30}.

El estudio guarda una significancia importante desde el punto de vista porcentual, ya que se obtuvo un total de 12 muestras positivas (32.4%) lo cual implica una frecuencia no considerada en la literatura. Si se compara el objeto de estudio, que fué analizar la asociación de VPH y Chlamydia , ésta es verdadera ya que otros autores únicamente ponen de manifiesto altos porcentajes para estas patologías pero no relacionan su frecuencia en términos de asociación. Ante estos hallazgos la muestra debe ser ampliada para, en forma objetiva, dar significancia, o no, al análisis estadístico al cual se le someta, pero de acuerdo a lo encontrado hasta el momento debe realizarse más énfasis en el diagnóstico de Chlamydia Trachomatis por su probable asociación con la neoplasia intraepitelial cervical.

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH), tiene una asociación predisponente como cofactor en la etiopatogenia del cáncer cervicouterino, también se sabe que la infección viral no es suficiente y hay otros agentes, entre los que se encuentran la Chlamydia Trachomatis. El objetivo de este estudio: investigar la asociación de estos cofactores como predisponentes para la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). De Enero a Junio de 1994, en la Clínica de Colposcopia del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", a 37 pacientes con diagnóstico de VPH sólo o asociado a NIC se realizaron citologías endocervicales y mediante el método de inmunofluorescencia, utilizando anticuerpo monoclonal de fluoroceína conjugada, se trató de demostrar la presencia de Chlamydia Trachomatis. El análisis estadístico utilizado: χ^2 . Del total de pacientes 12 casos (32.4%) positivos para Chlamydia Trachomatis, desde el punto de vista porcentual, significativo, y con un χ^2 de 0.32, no significativa para este grupo de población estudiada. ($P > 0.50 - < 0.75$).

Se concluye que existe una asociación importante de Chlamydia Trachomatis y VPH, la que debe ser tomada en cuenta en el diagnóstico y tratamiento para la neoplasia intraepitelial cervical.

PATOLOGIA	No. PACIENTES	%
VPH	7	19
NIC I + VPH	11	30
NIC II + VPH	10	27
NIC III + VPH	9	24
TOTAL	37	100

TABLA I. PACIENTES CON DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO CORROBORADO POR HISTOLOGIA PARA NIC Y VPH

N I C

	CASOS	+	-	TOTAL
CHLAMYDIA	+	12	1	13
TRACHOMATIS	-	19	5	24
	TOTAL	31	6	37

**TABLA II. RELACION NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL Y CHLAMYDIA TRACHOMATIS**

INTERVALO POR EDADES	FRECUENCIA
15 - 20	0
21 - 25	5
26 - 30	3
31 - 35	8
36 - 40	9
41 - 45	2
46 - 50	3
51 - 55	3
56 - 60	2
61 - 65	1
66 - 70	1
TOTAL	37

TABLA III. GRUPO ETAREO DE MAYOR FRECUENCIA

BIBLIOGRAFIA

1. *Richard RM.: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968; 10:748-52.*
2. *Kessler II.: Cervical cancer epidemiology in historical perspective. J Reprod Med 1974; 12:173-76.*
3. *Mitchel H, Drake N, Medley G.: Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytologic evidence of human papilloma virus infection. Lancet 1986; 1:573-77.*
4. *Kohan S.: Colposcopy and the management of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 1977; 5:27-32.*
5. *Urcuyo R, Rome RM, Nelson J.: Some observations on the value of endocervical curettage performed as an integral part of colposcopic examination of patients with abnormal cervical cytology. Obstet Gynecol 1977; 28:787-92.*
6. *Nuovo GL, Pedemonte M.: Human papilloma virus types and recurrent cervical warts. JAMA 1990; 263:1223-27.*
7. *Richard RM.: An analysis of "long-term" follow-up*

results in patients with cervical intraepithelial neoplasia treated by cryosurgery. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:823-26.

8. Schiffman MH.: *Epidemiologic evidence showing that human papilloma virus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. Nat Cancer Inst* 1993; 85(12):958-64.

9. DeRouen IA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Koutsky LA.: *A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papilloma virus infection. N Engl J Med* 1992; 32(18):1272-78.

10. Yliskoski M, Tervahauta A, Saarikoski S, Mantyjarvi R, Syrjanen K.: *Sex Clinical course of cervical human papilloma virus lesions in relation to coexistent cervical infections. Sex Transm Dis.* 1992;19:137-39.

11. Beral V.: *Cancer of the cervix; a sexually transmitted infection. Lancet* 1974;1:1037-44.

12. Mc Cormack WM.: *Fitheen month follow-up study of women infected with chlamydia Trachomatis. N Engl J Med* 1979;300:123-25.

13. Johannisson G, et al.: *Genital C. Trachomatis infection in women. Obstet Gynecol* 1980;56:671-75.

14. Sanders LL, Harrison HR, Washington AE.: *Treatment of sexually transmitted Chlamydial*

infections. *JAMA* 1986;255:1750-56.

15. Osseer S, Persson K.: Postabortal infection associated with *Chlamydia T.* and the influence of humoral immunity. *Am J Obstet Gynecol* 198 ;150:699-703.

16. Arcos de la Plaza M.: *Chlamydia* y displasia. *Prog Obstet Ginecol* 1985;28:173-77.

17. Dillner J, Lenner P, Lehtinen M, Eklund C, Heino P, Wiklund F, Hallmans G, Stendahl U.: A population-based seroepidemiological study of cervical cancer. *Cancer Res* 1994;54:134-41.

18. Gottba BA, Muntz HG, Bell DA Wertherm I, Rice LW.: Human papilloma virus typing in patients with Papanicolaou smears showing squamous atypia. *Gynecol Oncol* 1993;48:384-88.

19. Chernesky MA, Mahony JB, Castriciano S.: Detection of *Chlamydia T.* agents by enzyme immunoassay and immunofluorescence in genital specimens from symptomatic and asymptomatic men and women. *J Infect Dis* 1986;154:141-48.

20. Sarov I, Lunenfeld E, Sarov B.: *Chlamydia* specific IgG and IgA antibodies in women with obstructive infertility as determined by immunoblotting and immunoperoxidase assay. *Eur J Epidemiol* 1988; 4:216-23.

21. Shafer MA, Beck A, Blain B.: *Chlamydia T.* :

Important relationships to race, contraception, lower genital tract infection and Papanicolaou smear. J Pediatr 1984;104:141-46.

22. Glenney KF, Glassman DM, Cox SW, Brown HP.: *The prevalence of positive test results for Chlamydia T. by direct smear for fluorescent antibodies in a south Texas family planning population. J Reprod Med 1988;33:457-62.*

23. Kellog JA, Seiple Murray CL, Levisky JS.: *Effect of endocervical specimen quality on detection of Chlamydia T. and on the incidence of false positive results with the Chlamydia method. J Clin Microbiol 1990;28:1108-13.*

24. Moncada J, Schachter J, Shipp M, Bolan G, Wilber J.: *Cytobrush in collection of cervical specimens for detection of Chlamydia T. J Clin Microbiol 1989;27:1863-66.*

25. Mills RD, Young A, Cain K, Blair TM, Sitorius MA, Woods GL.: *Chlamydiazyme plus blocking assay to detect Chlamydia T. in endocervical specimens. Am J Clin Pathol 1992;97:209-12.*

26. Schwebke JR, Stamm WE, Handsfield HH.: *Use of sequential enzyme immunoassay and direct fluorescent antibody tests for detection on Chlamydia*

T. infections in women. J Clin Microbiol 1990;28:2473-76.

27. Tam MR, Stamm WE, Hansfield HH, Stephens R, Holmes KK.: Culture-Independent diagnosis of *Chlamydia T.* using monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1984;310:1146-50.

28. Stephens RS, Kuo CC, Tam MR.: Sensitivity of immunofluorescence with monoclonal antibodies for detection of *Chlamydia T.* inclusions in cell culture. *J Clin Microbiol* 1982;16:4-7.

29. Stamm WE, Tam M, Koester M, Cles L.: Detection of *Chlamydia T.* inclusion in McCoy cell cultures with fluorescein-conjugated monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1983;17:666-68.

30. Nowinski RC, Tam MR, Goldstein LC.: Monoclonal antibodies for diagnosis of infectious diseases in humans. *Sciences* 1983;219:637-44.