

11226

135
2er



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**UNIDAD ACADEMICA
HOSPITAL GENERAL DEL ISSSTE VERACRUZ, VER.**



**FRECUENCIA DE DISPLASIAS
CERVICOUTERINAS EN PACIENTES
CON INFECCION POR VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

**ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA

DR. ANSELMO VASQUEZ SOTO



HOSPITAL GENERAL DEL ISSSTE

VERACRUZ, VER.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

27/1471

1999.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA

DR. ANSELMO VASQUEZ SOTO

FRECUENCIA DE DISPLASIAS CERVICOUTERINAS
EN PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO



ASESOR DE TESIS

HOSPITAL GENERAL ISSSTE
VERACRUZ

ISSSTE COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JOSE ANDRES SANDOVAL ZAYAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA FAMILIAR PARA MEDICOS GENERALES
EN VERACRUZ, VER.

DR. MIGUEL ANGEL HERNANDEZ HDEZ.

ASESOR DE TESIS UNAM
PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DRA. LETICIA ESNAURRIZAR JURADO

JEFE EDUCACION MEDICA CONTINUA Y MEDICINA FAMILIAR
JEFATURA DE SERVICIOS DE ENSEÑANZA DEL ISSSTE



HOSPITAL GENERAL ISSSTE
VERACRUZ

ISSSTE COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**FRECUENCIA DE DISPLASIAS CERVICOUTERINAS
EN PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO**

TRABAJO DE INVESTIGACION

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACION EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA

DR. ANSELMO VASQUEZ SOTO

AUTORIZACIONES

~~DR. MIGUEL ANGEL FERNANDEZ ORTEGA~~
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA FAMILIAR
U. N. A. M.


DR. ARNULFO IRIGOYEN CORIA
COORDINADOR DE INVESTIGACION DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
U. N. A. M.


DR. ISAIAS HERNANDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
U. N. A. M.

Con infinito cariño a quienes
me dieron la vida y estarán
siempre en mi recuerdo.

A mi hijo JESUS ANSELMO y
a mi esposa ROSITA con cariño y
agradecimiento, ya que con el
apoyo de ellos, fué posible es-
calar una etapa más en mi vida
profesional.

Al Dr. José Andrés Sandoval Zayas
Asesor de tesis.
Por el apoyo constante en el desa-
rrollo de mi trabajo de Investiga-
ción.

Al Dr. Miguel Angel Hernández Hdez.
Asesor de tesis de la U.N.A.M.
Por su valiosa ayuda para la ela-
boración del trabajo de Investiga-
ción.

A quienes de una forma u otra
me dieron ánimos para seguir
adelante en mi superación.

Gracias a DIOS.

T I T U L O

**FRECUENCIA DE DISPLASIAS CERVICOUTERINAS EN PACIENTES CON
INFECCION VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES DEL
HOSPITAL GENERAL DEL ISSSTE VERACRUZ, VER.**

INDICE

	Pág.
1.- MARCO TEORICO	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
3.- JUSTIFICACION ..	43
4.- OBJETIVOS	44
6.- METODOLOGIA	45
7.- RESULTADOS	50
9.- DISCUSION	58
10.- CONCLUSIONES	59
11.- BIBLIOGRAFIA	60
12.- ANEXOS	64

MARCO TEORICO

El virus de papiloma humano pertenece a la familia de los Papovavirus o Papovaviridae. Esta es una gran familia de virus DNA constituida por dos géneros, el género A que comprende el virus de papiloma y el género B que comprende el virus de polioma y el SV-40 ("Simian Vacuolating Virus", es decir, virus simiano vacuolizante). El término Papovavirus, hoy Papovaviridae, es un acrónimo que indica el virus de papiloma, polioma y agente vacuolizante. La diferencia entre los dos géneros, aparte de la biología molecular, consiste en el hecho de que los virus de papiloma no pueden cultivarse y no inducen infecciones en otras especies ya que son específicos del huésped y de los tejidos, mientras que los virus de polioma pueden cultivarse, no afectan al hombre, transforman líneas celulares in vitro y son importantes como modelo de laboratorio de oncogénesis viral. En el género de virus de papiloma están comprendidos otros virus que causan infecciones específicas para la especie, como los virus de papiloma humanos, los virus de papiloma bovinos, el virus de papiloma de Shope, etc.

(1)

Los virus de papiloma se caracterizan por su pequeño diámetro (50 um) y por su genoma cuya longitud alcanza cerca de 8.000 pares de bases, con un peso

molecular de 52×10^4 dalton. La cápside viral está compuesta por 72 subunidades (capsómeros) organizadas en una estructura icosaédrica.

Aunque son idénticas las partículas virales que se evidencian con el microscopio electrónico, idénticas sus dimensiones y hay una superposición del genoma, los virus de papiloma humanos (HPV) difieren entre sí en la secuencia de nucleótidos del DNA. Hasta el momento se han identificado 60 tipos de HPV41 sobre la base de la hibridación cruzada molecular; un HPV se considera un nuevo tipo cuando su DNA tiene menos del 50% de homología con el genoma de otro tipo ya definido. Hace poco tiempo se ha identificado la secuencia completa del DNA de algunos HPV como el 1, el 6, el 16 y el 31. (1)

El nucleolo no constituye en sí un orgánulo, está estructurado por asas de cromatina que contienen los genes responsables de la transcripción del RNA ribosomal, a estas asas denominadas DNA ribosomal se les conoce como regiones organizadoras del nucleolo o simplemente organizadores nucleolares (ON).

La ON están localizados en los brazos cortos de los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22. El hecho de que varios cromosomas tengan ONS explica que a veces haya varios nucleolos en un mismo núcleo, sin embargo los nucleolos tienden a fusionarse y convertirse en un cuerpo único. (2)

La evidencia molecular sobre la existencia y localización de los genes responsables de la síntesis de RNAr se ha realizado mediante la técnica de hibridación con cadenas de DNA que pueden homologarse con RNAr marcado con uridina radioactiva con este procedimiento se comprobó que el porcentaje de híbridos, con DNA-RNAr, son paralelos al número de organizadores nucleolares por cepa.

Los Ons tienen proteínas asociadas, éstas son de 2 tipos: proteínas ácidas e histonas. La función de estas proteínas no está bien determinada. Pero probablemente actúen como marcadores de la reproducción celular, estén relacionados con el número de cromosomas y en particular estén vinculados con la actividad de la transcriptasa del DNAr.

Recientemente se han descrito un método de tinción con plata coloidal cuya reacción se lleva a cabo con las proteínas asociadas de los ONs. Este procedimiento se ha aplicado a cortes en parafina de una serie de lesiones como son lesiones melanocíticas, lesiones mamarias benignas y malignas, lesiones neoplásicas y no neoplásicas de estómago, tumores de células transicionales de la vejiga y neoplasia cervical intraepitelial. Estos estudios han mostrado que el número de ONs en células benignas son diferentes en número y morfología a las ONs de las células malignas, así las células malignas, tienen mayor cantidad de ONs que su contraparte benigna. (2)

El virus de papiloma humano es un agente con capacidad oncogénica. En la actualidad 22 genotipos de virus del papiloma humano se han detectado en el tracto anogenital de estos los tipos 6, 11 y 42 se encuentran habitualmente en el condiloma genital ordinario y los tipos 16, 18 y 33 se encuentran en mayor frecuencia en la neoplasia cervical intraepitelial (NIC) y carcinoma invasor tomando en consideración lo anterior, la infección por virus de papiloma humano se presenta en 2 formas clinicopatológicas: la primera es de bajo riesgo y ordinaria y condiciona transformación tumoral en el 4.8% de los casos a 3 años de evolución. La otra variedad de infección viral es la atípica; este es un término controversial y conota una lesión en la cual el estrato más profundo de la mucosa cervical es casi normal mientras que la capa media contiene coilocitos que muestran una marcada atipia nuclear con anisocariosis, pignosis, binucleación y núcleos grandes. Este tipo de infección tendrá una capacidad transformación celular hacia carcinoma del 3.7% al 13.5% de los casos en un periodo de observación de 2 años, esta circunstancia convertiría a la infección por virus del papiloma humano como una lesión de alto riesgo. Lo anteriormente mencionado coloca a la infección del virus del papiloma humano como una lesión estrechamente relacionada con el desarrollo del cáncer cervicouterino, y en apoyo a esto último podemos agregar dos hechos más:

- a) La infección por virus del papiloma humano disminuye la respuesta, inmune local, debido a la acción citopática que tiene sobre las células de Langerhans y
- b) En la infección por virus del papiloma humano hay alteración en la diferenciación celular, representada por la reaparición de antígenos oncofetales del tipo del antígeno carcembrionario. (2)

Es importante señalar que en la cuantificación de los organizadores en las células coilocíticas arrojaron un número promedio de 2.7 para la infección del virus del papiloma humano 0 y 3.1 para la infección del virus del papiloma humano A.

Por lo anterior, y tomando el número de Ons como parámetro único, podemos decir que la IVPHO manifiesta un comportamiento de NIC I y la IVPHA se comporta como un NIC.

El tipo de VPH más frecuente en displasias de alto grado y carcinomas de la mucosa del aparato genital es el VPH 16, seguido por VPH 18. Los tipos de VPH 31,33, 35 y 39 son pocos frecuentes pero también pueden relacionarse con displasia y cánceres invasivos de los genitales externos. (2)

TRATAMIENTO DE LA INFECCION GENITAL POR HPV SEGUN EL TIPO Y LA LOCALIZACION

	TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCION	INFECCION SUBCLINICA	TRATAMIENTO DE SEGUNDA ELECCION	INFECCION CLINICA ¹
Vulva	"Wait and see"		Fluorouracilo	Acido tricloroacético Podofilotoxina Vaporización con láser de CO ₂ o resección Escisión quirúrgica
Vagina	"Wait and see"		Fluorouracilo	Vaporización con láser de CO ₂
Cérvix		Cauterización Vaporización con láser de CO ₂		
Pene		Vaporización con láser de CO ₂		Vaporización con láser de CO ₂ Acido tricloroacético Podofilotoxina
Uretra	Fluorouracilo INF			
Ano, periano	Fluorouracilo			Vaporización con láser de CO ₂ o resección
Periné	Fluorouracilo			Vaporización con láser de CO ₂ o resección Acido tricloroacético Escisión quirúrgica
Localización múltiple ²		Tratamiento personalizado ³		Vaporización con láser de CO ₂ y/o resección

¹ En todas las localizaciones pueden utilizarse Interferones como coadyuvantes después de la terapéutica destructiva.

² En general la infección por HPV de localización múltiple es simultáneamente subclínica y clínica.

³ El tratamiento de la localización cervical es preferencial

TRATAMIENTO DE LA INFECCION GENITAL POR HPV

VALOR DEL TRATAMIENTO EN LAS INFECCIONES DE							
TIPO DE TRATAMIENTO	VULVA	VAGNA	CERVIX	ANO	PENE	URETRA	PERNE
Cauterización	-	-	+	-	-	-	-
Láser de CO2	+	+	+	+	+	+	+
Escisión quirúrgica	+	-	-	-	-	-	+
Podofilotoxina	+	-	-	-	+	-	-
Fluorouracilo	+	+	-	+	?	+	+
Acido tricloroacético	+	-	-	-	+	-	+
Interferón	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-

TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VPH DE LOS GENITALES EXTERNOS

Tratamientos invasores

Cauterización

Criocirugía

Láser de CO2

Escisión quirúrgica

Tratamientos no invasores

Bleomicina (*)

Metotrexato

Tiotepa

Podofilina

Podofilotoxina

Fluorouracilo

Acido tricloacético

Interferón (administración local, intramuscular, subcutánea, intralesional)

Terapéutica
obsoleta

Administración
Local

(*) La bleomicina se usó también por vía sistémica.

PROPIEDADES DE LOS INTERFERONES

Actividad antiviral:

En líneas celulares tienen una notable actividad antiviral contra el herpes virus, el virus de Epstein-Barr, el papipolama virus bovino. Son capaces de proteger a las células contra la infección viral, de suprimir el efecto citopático inducido por el virus eliminando el DNA viral extracromosómico.

Actividad inmunoestimulante:

Ejercen una completa actividad inmunorreguladora con estimulación de las células NK y del sistema monocítico.

Actividad antiproliferativa:

Inhiben la multiplicación celular in vitro e in vivo.

De Ghione y col.⁶²

HISTORIA

La primera descripción de verrugas se encuentran 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.

En 1879, se consideró causa de las proliferaciones epiteliales o verrugosas en los genitales fue hasta 1917, cuando se demostró la infectividad de los condilomas genitales. En 1956, Barret se sorprendió de la aparición frecuente de verrugas peneanas en soldados que cohabitaron con mujeres de lejano Oriente. Las esposas de los soldados desarrollaron verrugas genitales 4 a 6 semanas después de que estos retomaron a casa. (3)

El origen viral de las verrugas fue postulado por primera vez por Ciuffo en 1907.

La revolución sexual del decenio de 1960, ha producido una actitud liberal con respecto a la conducta sexual y facilitó un aumento espectacular de las enfermedades venéreas. (1)

La etiología viral de las verrugas cutáneas se confirmó en 1949, al demostrar partículas virales por medio del microscopio electrónico. La asociación entre verrugas cutáneas y verrugas genitales se reforzó al describir partículas virales

similares en material de verrugas genitales. La transmisión sexual de las verrugas fue afirmada por Barret y Cols. (3)

En 1949 Strauss y colaboradores identificaron el virus de Papiloma cutáneo. En 1968 Cunn y Ogilvie demostraron partículas virales en condilomas genitales. En 1982, Meisels y colaboradores señalaron la progresión hacia displasia grave o carcinoma insitu en 10% de las pacientes con los denominados condilomas atípicos, 5% de los condilomas colocíticos evolucionan a NIC (Neoplasias Intraepitelial Cervical). Encontrándose atípa nuclear en todas las capas de epitelio y se observan imágenes de mitosis anormal. (3)

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR PAPILOMAVIRUS

Las clínicas de enfermedades de transmisión sexual (SDT) en Estados Unidos han observado un aumento reciente de infecciones manifestadas por verrugas genitales. En una clínica de enfermedades de transmisión sexual en Ohio, en 1980 a 1985 la frecuencia de pacientes que se presentaron inicialmente por sufrir verrugas genitales aumento en 138% para mujeres blancas, 225% para mujeres negras, 116% en varones heterosexuales y 27% en varones homosexuales, la enfermedad tuvo frecuencia doble en mujeres blancas que en mujeres negras. (25)

Las cifras máximas de infección se observaron entre las de 19 años o más jóvenes; en varones las cifras aumentaron hasta la edad de 29 años, después de lo cual fueron disminuyendo. Datos publicados de una clínica de enfermedades de transmisión sexual en Georgia también reflejan que las verrugas genitales eran más frecuentes en blancos que en negros. (4)

Las verrugas exofíticas (Condiloma acuminado) son sólo la manifestación más evidente, desde el punto de vista clínico de la infección por VPH. De los más de 50 tipos diferentes de VPH identificados a la fecha por lo menos 13 atacan la región anogenital y son diferentes de los que producen las verrugas cutáneas vulgares en otros sitios del cuerpo. Con gran frecuencia las verrugas genitales son producidas por los tipos 6 y 11. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35, suelen causar infección cervical

subclínica y también se relacionan con cáncer cervical, vulvar, vaginal y displasia peneana. (4)

Las infecciones por VPH de las vías genitales son una de las manifestaciones virales transmitidas por contacto sexual más comunes en Estados Unidos. Los datos de clínicas de enfermedades de transmisión sexual y de consultorios médicos particulares muestran que las verrugas genitales son una manifestación de infección genital por VPH, se han diagnosticado más a menudo en años recientes utilizando diversas técnicas diagnósticas. También se ha identificado la infección por Papilomavirus asintomático en varones y en mujeres, y tal vez sea mucho más común que la infección clínicamente manifiesta. (4)

Aunque es difícil de estimar en total la infección de genitales humanos por papiloma virus, en este momento sugiere la verruga de los genitales que están presentes en aproximadamente 1% de los adultos que están activos sexualmente en los Estados Unidos y menos del 15% tienen infección subclínica, a medida que descubren el VPH y el DNA. El VPH infección de los genitales es extremadamente común, el más alto nivel de infección por papiloma virus se ha encontrado en adultos de 18 a 28 años de edad. Aunque factores de riesgo por infección por VPH son difíciles para calcular por el alta frecuencia de infección subclínica, es claro que los factores de riesgo por adquirir VPH genital implica actos sexuales, especialmente con muchas parejas, otros riesgos son por infección genital, el uso de anticonceptivos orales, embarazos. El tipo de VPH más comúnmente descubierto en cánceres son

el VPH 16 y el VPH 18. La infección por VPH es común entre la población de personas con actividad sexual, causando displasias benignas y malignas de la región genital.

Antecedentes sustanciales clínicos epidemiológicos y experimentales prueban haber reforzado el papel del alto riesgo de la infección por VPH en el desarrollo del cáncer cervical. Experimentos de 352 pacientes, 108 con adenocarcinomas fueron examinadas encontrando VPH-DNA por polimerasa reacción en cadena encontrándose localizados en la región VPH 16, 18, 33, específicos. La infección por VPH-DNA fue descubierta en 324 de los 355 estudiados con carcinoma cervical un 92%. (5)

El laboratorio tiene datos de sugerir cáncer cervical por el aumento típico de una serie de pasos fortuitos. Cada paso puede estar bajo estudio por separado con la esperanza de una mejor etiología y una mejor prevención de cáncer. La identificación temprana de la etiología por infección por VPH en mujeres jóvenes son específicos para la transmisión del VPH. Las infecciones por papiloma virus humano y su asociación a lesiones son extremadamente comunes entre mujeres jóvenes con actividad sexual. La infección típica se resuelve espontáneamente dentro de meses. Es raro la infección por VPH y que las lesiones persistan a otra clase de lesiones. El riesgo de factores por progresar son principalmente desconocidos pero la infección por VPH puede incluir la intensidad celular,

inmunidad, y reproducción de factores como la infección con otros patógenos puede implicar este. 5 (227)

Los pasos en cáncer cervicouterino suelen ser igual en todas partes con una de las principales causas la infección por VPH. La importancia etiológica y de factores como fumar puede variar por regiones.

Para información más amplia respecto a epidemiología de infección por virus de papiloma humano en mujeres jóvenes con verrugas genitales externas. Fue examinada vagina y ano y especímenes de biopsia de lesiones externas con infecciones por VPH donde se encontró los tipos 1, 2, 4, 6, 11 y 16, usando método de hibridación in situ. De 18 jóvenes estudiadas el 44% tuvieron infección por VPH y 5 tuvieron infección por VPH intraano, apareciendo ligera displasia como es verdadero en adultos y muchachas jóvenes con infección externa anogenital dando lugar a esto al contagio de VPH en mucosa interna sitios a determinar en inmediato y a largo plazo. (6)

INFECCION DEL VPH Y SU RELACION CON LAS DISPLASIAS

En los últimos 14 años el conocimiento de las infecciones por Papilomavirus humano (VPH) se han incrementado, datos epidemiológicos revelaron que las infecciones por VPH son extremadamente frecuentes y que por lo tanto es obvia la necesidad de un estudio amplio en grandes grupos, para lograr el desarrollo de nuevos recursos y mejoras en el tratamiento de las lesiones relacionadas con el VPH. (7)

Las infecciones por Papilomavirus humano tienen relevante importancia debido a su relación con el cáncer genital. Se han estudiado a fondo los factores de riesgo de infección por VPH genital reportando que aparecen con mayor frecuencia en personas sexualmente activas de 20 a 24 años, de raza blanca, promiscuidad sexual, embarazos, abortos, uso de anticonceptivos orales, hábito de fumar número de parejas sexuales, estrato socioeconómico bajo, mala higiene de genitales externos y/o compañeros no circuncidados (parece ser de gran importancia en una población con alta prevalencia de infecciones por VPH). Con frecuencia se asocian a la infección por VPH bacterias coccoides, clamidias tracomatis, virus de herpes simple, tricomonas vaginales. (7) (24)

El incremento de la infección por Papilomavirus humano anteriormente descrito, se ha detectado en la consulta externa por el servicio de D.O.C. de Medicina Preventiva en la Clínica Hospital de ISSSTE, tanto en pacientes femeninas derechohabientes como no derechohabientes del ISSSTE. (2,5)

Se observaron las lesiones cervicales. Tomando de dichas zonas la biopsia, con pinzas especiales para biopsia de sacabocados de Tisler, localizando los sitios más sugerentes de displasia, no se utilizaron anestésicos ya que el cuello uterino es relativamente insensible al dolor.

Ya corroborado el diagnóstico de las pacientes requeridas tanto colposcópicamente e histológicamente, fueron incluidas en el estudio.

HISTORIA NATURAL

La historia natural de la infección genital por Papilomavirus no está bien estudiada. No todas las personas con verrugas genitales pueden persistir sin cambios, crecer o involucionar espontáneamente. Solo en raras ocasiones involucionan. Se observa regresión espontánea de verrugas genitales sin tratamiento en mujeres que durante el embarazo presentaron verrugas vulvares, las cuales suelen desaparecer durante el puerperio. Sólo en raras ocasiones ha habido informes de transformación maligna de verrugas genitales externas, aunque parecen tener mayor riesgo con el carcinoma in Situ. (1) (23)

Al igual que las verrugas exofíticas, las infecciones genitales involucionan espontáneamente, persisten o aumentan de tamaño. Se ha demostrado que hasta 90% de los carcinomas cervicales tienen DNA de Papilomavirus. Los estudios actuales sugieren una intensa relación entre tipos específicos de DNA de Papilomavirus y cáncer cervical, pero la interpretación de los estudios está limitada por la imposibilidad de comparación y frecuentes desviaciones de la metodología. (3)

Dentro de la historia natural existen las siguientes fases:

INOCULACION.- Durante el coito con un compañero infectado, ocurre inoculación en sitios de traumatismo microscópico, donde los viriones de VPH, penetran la capa basal y cruzan la membrana celular y el genoma viral se transporta al núcleo de la célula, donde se traduce, transcribe produciendo así varias proteínas específicas del virus. (8)

FASE DE INCUBACION.- Varía de seis semanas a ocho meses, se colonizan grandes zonas del epitelio anogenital con una infección de Papilomavirus latente "estable". (1)

FASE DE EXPRESION ACTIVA.- Un porcentaje alto de los individuos expuestos se mantienen con infección latente por un período prolongado, dependiendo de la susceptibilidad del huésped la colonización viral va seguida de la expresión viral activa, produciendo un crecimiento celular pronunciado, aparición de efectos citopáticos en células de maduración y aumento importante de (8-Gin. Obst-1992 509-513 1-Junio-1993 155) la velocidad

de replicación viral, el cual dependerá de la participación de la permisividad celular, al tipo viral, la susceptibilidad del huésped y la actividad de cofactores. Morfológicamente la expresión activa se caracteriza por proliferación epitelial y capilar rápida que suele durar de 3 a 6 semanas. La proliferación epitelial produce acantosis, hiperchromasia y aumento de la actividad mitótica. Con el sobre crecimiento vascular extenso, se observan proyecciones del estroma a simple vista en forma de papilomas exofíticos. Por el contrario, si el crecimiento vascular es insuficiente para no producir un papiloma, la lesión continúa siendo subclínica. (9)

FASE DE CONTENCIÓN.- Casi 3 meses después de la aparición de cualquier lesión subclínica o clínica ocurre respuesta inmunitaria del huésped. Aquí los condilomas externos sufren regresión espontánea en casi 20% de los individuos afectados. Entre 60% la destrucción localizada o de los solos condilomas vulvares obvios llenan la remisión clínica duradera. En el 20% restante, las infecciones por

Papilomavirus entran en la fase de contención.

FASE TARDIA.- Después de casi nueve meses, las pacientes se dividen en dos grupos; las que continúan con remisión clínica sostenida y las que recaen hacia la expresión activa persistente de la enfermedad. (10)

PATOLOGIA

En general, la infección por Papilomavirus se limita al queratinocito de la epidermis.

Los virus del Papiloma suelen inducir hiperplasia de células de las capas celulares intermedias, lo que se conoce como acantosis. En las capas más superficiales hay degeneración nuclear y en algunas de ellas, vacuolización citoplásmica. En lesiones del aparato genital por VPH, las células con vacuolización perinuclear, hiperchromasia y convolución nuclear se denominan coilocitos. (11)

En cuanto al ciclo vital del virus, en primer lugar infecta la célula basal. Ciertos genes virales incipientes pueden inducir proliferación de la célula basal infectada, creando así la hiperplasia que se observa en las placas celulares intermedias del epitelio.

Poco después que el virus entra en la célula basal, el DNA viral puede replicarse de modo limitado y producir unas cuantas copias de DNA viral en cada célula infectada. Después de la infección inicial, puede haber fase intermedia de replicación del DNA viral, que es estable y sincrónica con la replicación del DNA de la célula. (11)

La célula subcolumbar se reserva, o la célula metaplásica parecen ser el blanco de la infección porque están en proliferación activa y relativamente expuesta al virus que penetra.

Se supone que la célula de reserva subcolumnar es un precursor tanto de células endocervicales como de células planas. Es posible que la célula de reserva infectada sea un precursor común de todos los tipos histológicos de cáncer cervical.

Se encuentra DNA de VPH 16 no sólo en el carcinoma invasor sino también en todas las displasias y en algunos condilomas genitales planos de aspecto totalmente benigno. Tal vez haya una relación similar en el caso de otros virus oncógenos menos estudiados incluyendo VPH 18, 33, 35 y 39. (12)

TRANSMISION

Diversos estudios independientes demostraron que 60 de 88 compañeros sexuales de personas con verrugas genitales desarrollaban éstas después de un periodo de incubación promedio de 3 meses.

En un estudio de 51 compañeros de mujeres con datos histológicos de condilomas: 16% tenían lesiones visibles y 72% más tenían infecciones subclínicas asintomática detectada sólo por estudio colposcópico después de aplicar ácido acético al epitelio peneano macroscópicamente normal. (13)

También se han reportado factores que favorecen la transmisión de VPH en la paciente sexualmente activa, frecuentemente con promiscuidad sexual, malos hábitos higiénicos, embarazo, uso de anticonceptivos orales, hábito de fumar, antecedentes de infecciones genitales anteriores, también se ha visto la relación de infección por VPH en pacientes femeninas con compañero sexual no circundado. (14)

Las mayores tasas de frecuencia de VPH en mujeres embarazadas puede deberse a una disminución temporal de su inmunidad o a mayores concentraciones y efectos de las hormonas esteroideas sexuales gestacionales sobre la replicación de VPH y su mantenimiento durante la segunda mitad del embarazo.

Se sabe que el embarazo se relaciona con una depresión de aspecto selectivo de la inmunidad mediada por células, que impiden la resistencia de infecciones específicas, incluyendo la infección por VPH. 14 (3-8)

Las elevadas concentraciones de esteroides sexuales pueden modificar la síntesis de linfocitos y macrófagos, de esta misma manera pudiera deberse la presencia de infección por VPH en mujeres usuarias de anticonceptivos orales. También hay un mayor riesgo de aparición de VPH en mujeres que fuman, lo cual se debe a sustancias mutágenas como el 3, 4 benzopireno; 1,2 benzopieron; 1,2 benzatraceno; y la 2 naftilamina entre otras; ya que se pueden aislar estas sustancias en el líquido vaginal de estas pacientes. (15)

MANIFESTACIONES CLINICAS

El papiloma es una tumoración benigna que suele manifestarse como condiloma acuminado, a veces llamado "verrugas venéreas" aparecen principalmente en la región anogenital, suelen ser mayores que las verrugas vulgares y varían de unos milímetros a 8 cm. Presentan superficie elevada, áspera con aspecto de coliflor. También pueden manifestarse como condiloma plano. La mayoría de las lesiones de cérvix, hasta un 90% corresponde a condiloma plano que no es visible macroscópicamente, de ahí le sigue en frecuencia el condiloma acuminado siendo más raro y poco frecuente. Desde el punto de vista histológico los condilomas tienen poca hiperqueratosis en la superficie, la paraqueratosis es bastante notable, y la acantosis muy intensa. (16)

En mujeres, suelen detectarse por primera vez condilomas en la porción inferior del introito y los labios adyacentes. En hombres el sitio inicial es el frenillo, el surco coronal o la cara interna del prepucio. (17)

METODOS DE DETECCION

La infección cervical por Papilomavirus, muestra alteraciones morfológicas características que son detectadas en la citología exfoliativa (2% a 3% de todos los papanicolau y de 5% a 10% en mujeres de alto riesgo), siendo el medio más conveniente para el diagnóstico, por su sencillez, bajo costo. Es un método no invasivo. El diagnóstico citológico de infección por VPH se basa en la presencia de coilocitos, la disqueratosis suele ser concomitante a la coilocitosis. (18)

La Colposcopia es un medio diagnostico necesario, para evaluar mujeres con papanicolau anormal. Fue desarrollada por Himselman en 1925, valora los cambios en el patrón vascular terminal del cérvix, los cuales reflejan las alteraciones bioquímicas y metabólicas del tejido. El colposcopio es básicamente un microscopio estereoscópico que visualiza el cérvix con alta luminosidad y con aumentos de 6 a 40 veces. (18)

Otra prueba es la detección de ácido nucleico del virus de papiloma (DNA o RNA) por hibridación con una sonda complementaria conocida de ácido nucleico. Esta prueba suele ser sensible y específica.

Los métodos de mancha puntiforme y manchas de Southern, se basan en la extracción de DNA de células rotas. Es aplicable para detección en grandes grupos y requiere menos DNA por muestra.

Otra es la prueba de Polimerasa en cadena (PCR) que se utiliza para amplificar las secuencias de DNA blanco varios miles de veces y aumentar así mucho la sensibilidad de los métodos de hidradación. (19)

MÉTODOS PARA LA IDENTIFICACION DE LA INFECCION POR HPV

Los métodos para diagnosticar la infección por HPV son, aparte obviamente de la histología y la colposcopia: la citología, microscopía electrónica, la inmunohistoquímica y la biología molecular. Por el contrario, no existe hasta el momento ninguna prueba serológica válida. Los valores y los límites de cada uno de los métodos han sido bien descritos por Grubb. (1)

Citología

Tres son los aspectos más característicos de la infección por VPH; halo coilocítico, presencia de disqueratocitos, binucleación.

Los coilocitos es el aspecto más clásico. Los coilocitos (del griego koilos: vacío) son células superficiales e intermedias que muestran un gran halo perinuclear claro, ópticamente vacío, el denominado halo coilocítico. Los coilocitos habían sido descritos hace ya ocho años. Koss y Durfee definieron con el término de "atipia coilocítica" un aspecto no común del epitelio pavimentoso del cérvix caracterizado por la presencia, en cortes histológicos, de grandes células con núcleos pequeños, irregulares e hiper cromáticos, circundados por un halo claro transparente. De Girolami especificó que mientras que el halo perinuclear estaba relacionado con cervicitis por Trichomonas, "la atipia coilocítica es una manifestación de displasia pronunciada, posiblemente de origen viral, que también puede desarrollarse en un

carcinoma in situ". En la actualidad se ha documentado que la coilocitosis es patognomónica de la infección por HPV. (1) (20)

El valor de la citología en el diagnóstico de la infección por HPV del cuello uterino es inferior a lo que se cree comúnmente. La reproductibilidad entre dos citopatólogos diferentes del diagnóstico citológico de infección cervical por HPV según los clásicos parámetros de la coilocitosis y de la presencia de disqueratocitos, es subóptima; la frecuencia de falsonegativos es elevada: en una serie del Instituto Nacional de Tumores de Milán, por ejemplo, el diagnóstico citológico de efecto citopático viral por HPV sobre frotis convencionales sólo llegó al 64% de los casos, frente al examen histológico de biopsia guiada. La misma cifra es comunicada también por Schneider y col en un estudio en el cual se compararon 150 casos positivos para HPV con la técnica de hibridación molecular, con los hallazgos colposcópicos y citológicos (véase el párrafo "colposcopia") (1) (20)

La presencia de partículas virales, que por su forma y dimensiones podrían atribuirse al virus de papiloma, en los estratos superficiales de lesiones del tipo de la infección subclínica del cérvix, ha sido la primera confirmación de la supuesta etiología viral de este tipo de lesiones. (1)

La célula coilocítica, vista en cortes semidelgados o con el microscopio electrónico, se caracteriza por una extensa área citoplasmática translúcida desprovista casi por completo de organelas celulares. Esta área se encuentra delimitada en su periferia

por una fina banda densa de citoplasma. Los núcleos pueden estar agrandados y presentar aspecto claro con cromatina que de modo predominante se sitúa en sus márgenes, o pueden ser pequeños y redondos, con cromatina compacta e hiper cromática.

Las partículas virales son intranucleares. Tienen forma redonda y dimensiones regulares. Su diámetro medio es de 400 A. Cada partícula está compuesta por un área central, densa, con un fino anillo periférico menos denso. Pueden encontrarse algunas formas alargadas virales aisladas o en grupos en el nucleoplasma, que muestran la misma ultraestructura de las formas redondas. En ocasiones se observan partículas virales en el citoplasma después de la rotura de la membrana nuclear. Recordemos que no se encuentran partículas virales en los estratos espinoso y bascal. (1) (2)

Las partículas virales intranucleares se encuentran en los núcleos de las células colocíticas en el 50% de los casos, aproximadamente, de infección subclínica como de infección clínica.

Inmunohistoquímica

Por medio de la técnica ABC (avidina-biotina) y utilizando un antisuero preparado mediante la inmunización con viriones destruidos provenientes de una verruga plantar, es posible poner de manifiesto un antígeno interno de la cápside (AgPV) común (es decir, capaz de reaccionar con el antígeno de células infectadas por el

virus de papiloma humano o bovino) en lesiones maduras que, por lo mismo, permiten la producción de proteínas estructurales capsídicas del virus. (22)

Ni la microscopia electrónica, ni la inmunohistoquímica, que ponen en evidencia sólo cuanto es codificado por la expresión tardía del gen del virus de papiloma y que únicamente se produce en células maduras, permiten el estudio de lesiones caracterizadas por defecto de la maduración, como las neoplasias intraepiteliales de alto grado..De ello se desprende que los valores de sensibilidad de ambos métodos se superponen y sólo se correlacionan con lesiones que puedan atribuirse a la infección. Es digno de destacar el hecho de que la inmunohistoquímica puede ser positiva en casos en los cuales la microscopia electrónica resulta negativa y viceversa. Esto se desprende de los datos de Ferenczy y col. y de Della Torre y col. (cuadro 9-5) y puede atribuirse esencialmente a la variabilidad del área de la expresión del virus y a las dimensiones reducidas de las muestras que pueden ser analizadas en estudios de ultraestructuras. Además, debemos subrayar que ambos métodos, al poner en evidencia respectivamente la estructura completa del virus y la síntesis de las proteínas de la cápside que no se diversifican en los varios tipos de virus de papiloma, no pueden proporcionar indicación con respecto al tipo. (1)

Las pruebas de hibridación molecular de los ácidos nucleicos son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del HPV, con alta sensibilidad y especificidad, si bien diferente en métodos distintos, y de distinguir el tipo.

Las pruebas de hibridación molecular son de dos tipos: (1)

Hibridación mediante inmunotransferencia (blot) (Southern blot, Dot blot, FISH), en las cuales el objetivo es el ácido nucleico del HPV extraído de las células rotas;

Hibridación in situ en la cual el objetivo es el ácido nucleico viral contenido en los núcleos de las células infectadas, representados en un corte histológico común incluido en parafina. Por consiguiente, la hibridación in situ es una técnica mixta (morfológica-molecular) que se efectúa en cortes desparafinados y adecuadamente tratados con anterioridad, leída e interpretada con el microscopio óptico. Por algunas de sus características la prueba de hibridación in situ es la prueba de elección. En efecto, es la única que permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula y, por lo tanto, con el tipo de lesión. En otras palabras, permite controlar si el virus se encuentra albergado en las células tumorales o en el tejido adyacente normal. Además, también permite la valoración cuantitativa de su expresión. Por último, como puede ser aplicado a material fijado e incluido en parafina, la prueba de hibridación in situ permite estudios retrospectivos. Sin embargo, en general la sensibilidad y la especificidad de la prueba in situ son inferiores a las de la hibridación por el método blot. Es posible mejorar la sensibilidad mediante el empleo de sondas de RNA llamadas "de sentido contrario" ("antisense"). Sin embargo, la hibridación in situ no permite la valoración del estado físico del virus.

Ya sea con la hibridación blot o in situ el HPV-DNA se evidencia usando una conocida sonda de ácido nucleico específica para el tipo.

La sensibilidad, la especificidad y las aplicaciones prácticas de las diversas técnicas de hibridación molecular son diferentes. (1)

La técnica PCR (polymerase chain reaction) permite amplificar enzimáticamente cantidades mínimas de DNA viral. Por lo tanto, es una técnica dotada de alta sensibilidad pero que requiere tecnología muy complicada. Una segunda ventaja de la técnica PCR es que puede ser usada también en material ya incluido en parafina. Recordemos sin embargo que la técnica PCR puede dar lugar a falsos positivos por contaminación durante la realización del método.

Lorincz y Young y col. han efectuado excelentes revisiones sobre los métodos de hibridación de los ácidos nucleicos en el diagnóstico de la infección por HPV, y a ellas referimos al lector interesado en ampliar estos conocimientos.

Serología

La respuesta inmune a los antígenos virales ha sido objeto de estudio por muchos autores. El 70% de las mujeres con CIN asociado con HPV poseen anticuerpos IgA contra un péptido codificado por el E2 del HPV. Los anticuerpos IgA e IgG contra el péptido E2 y anticuerpos IgA contra el E7 son más comunes en mujeres con CIN que en controles. Hace poco tiempo se obtuvo un anticuerpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra la proteína L1 de la cápside del HPV 16.

Estos datos podrían ser útiles en clínica, pero ésta es materia de futuras investigaciones. (1)

Colposcopia

La colposcopia es el método indispensable para el diagnóstico de infección subclínica del cuello uterino y de la vagina, de la vulva (vulvoscopía) y del pene (peniscopía). Este examen, además de ser útil para el diagnóstico, es indispensable para evaluar la extensión de la lesión y para guiar la biopsia. Sin embargo, la colposcopia aún no permite distinguir con seguridad entre infección por HPV y CIN, como tampoco permite distinguir, a no ser por parámetros escasos e inseguros, entre lesiones que contienen el HPV 6/11 y las que contienen HPV 16/18 u otras de alto riesgo oncogénico. (1)

Medios diagn3sticos para la infecci3n por HPV

M3todo	L3mites	Usos
Citolog3a	Dificultad para diferenciar la infecci3n por HPV del CIN I	Screening inicial
Inmunohistoqu3mica	Evidencia de AgPV en el 50% de los casos	No puede ser utilizado como rutina
Microscopia electr3nica	Evidencia de part3culas virales en el 50% de los casos	No puede ser utilizado como rutina
Tipificaci3n del DNA	Requiere alta tecnolog3a	No puede ser utilizado como rutina
Colposcopia	Dificultad para diferenciar la infecci3n por HPV del CIN I. Exige experiencia.	Permite monitorear la evoluci3n de la infecci3n. Puede ser utilizado como rutina.

Modificado de Grubb.⁶⁴

Valor de la colposcopia en el diagnostico de infeccion cervical por HPV (HPVi) y de CIN asociado con HPVi

Histología	Colposcopia						
	No. de casos	HPVi diagnosticada	HPVi no diagnosticada	CIN y HPVi diagnosticados	CIN y HPVi no diagnosticados	CIN diagnosticado y HPVi no diagnosticada	CIN no diagnosticado y HPVi diagnosticada
HPVi	257	230	27				
CIN II-III-C. inv. (*) + HPVi	60			17	3	7	33
CIN II-III asociado con HPV + HPVi	28			12	1	1	14
CIN II-III asociado con HPVi	47			21	4	4	18
		230/257	27/257	50/135	6/135	12/135	65 / 135
		(89.5%)	(10.5%)	(37%)	(6%)	(9%)	(48%)

(*) 1 caso.

Correlación entre citología y colposcopia en relación con la biología molecular (*) y la histología (**) en el diagnóstico de infección cervical por HPV

Histología	Colposcopia			Citología	
	No. de casos	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
Schneider y col. ¹³⁸	150 (*)	104 (70%)	46 (30%)	23 (15%)	127 (85%)
INT-Milán ³⁶	255 (*)	288 (90.4%)	27 (10.6%)	163 (64%)	92 (36%)

CLASIFICACIONES COLPOSCOPICAS DE LA INFECCION POR HPV DEL CUELLO UTERINO

De Palo y Stefanon 38	Meisels y col. 102	Walker y col. 163	Vayrynen y col. 160
Florida, leucoplasiforme	Florida	Acuminada	Verrugosa
Mosaiquiforme	Precoz	Punteado papilar	Mosaico, leucoplásica
Con puntos blancos	Plana	Atípica verrugosa coalescente	Punteada
Mixta			Combinada
Mixta con CIN		Mixta con CIN	

**CORRELACION ENTRE EL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO Y EL CUADRO
COLPOSCOPICO .**

Diagnóstico histológico	Aspereza	Lesiones satélite	Jaspeado con yodo	> 2 signos	> 1 signo
Condiloma plano	98%	94%	88%	99%	100%
CIN y colicitosis	85.5%	83%	79%	95%	97%
CIN	50%	44%	42%	43%	55.5%

De Barrasso y col ⁷

CLASIFICACIONES COLPOSCOPICAS DE LA INFECCION POR HPV DEL CUELLO UTERINO

Prueba	Identificación de infección mínima	Identificación de tipos diferentes	Sensibilidad	Especificidad	Comentarios
Southern	+	+	++++	++++	Método sofisticado, costoso, laborioso. No aplicable como rutina. Util para investigación clínica y control de calidad.
En células exfoliadas	+	+	++++	++++	
Dot blot					
En tejido	+	+	+++	+++	
En células exfoliadas	+	+	+++	+++	Método relativamente simple y veloz, poco costoso. Util para procedimiento de rutina.
<i>FISH (Filter in situ)</i>					Método sencillo y rápido. Tiene problemas de artificios con imposibilidad de lectura y con falsos positivos. Exige una cantidad elevada de células. Sin embargo, es el método más indicado para screening.
En células exfoliadas	+	+	++	++	
In situ					
En tejido	+	+	++	+++	Es el único método que correlaciona la distribución del virus con el tipo de célula. Es el único que permite estudios

**Frecuencia de AgPV en la infección por HPV y en el CIN
asociado con HPV**

Autores	Histología según la definición del autor	Positividad
Woodruff y col. ¹⁶⁸	Condiloma	11/24 (46%)
Morin y col. ¹⁰³	Condiloma	12/20 (60%)
	Condiloma con atipia	9/15 (60%)
	CIN o Ca. Invasor	0/27
Kurman y col. ⁸⁶	CIN + HPV	24/50 (48%)
Della Torre y col. ³⁵	Condiloma	11/23 (48%)
	CIN II + HPV	0/4
Ferenczy y col. ⁵³	Condiloma	47/97 (48%)
Guillet y col. ⁸⁶	Condiloma	42/51 (82%)
	CIN I + HPV	8/25 (32%)
	CIN II + HPV	0/18
Walker y col. ¹⁶⁴	Infección por HPV	8/14 (57%)
	CIN I	2/14 (14%)
	CIN II	5/20 (25%)
	CIN III	11/64 (17%)
	Ca. Invasor	0/2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La persistencia e incremento de las displasias en pacientes, con infección por Virus del Papiloma Humano ha sido una observación frecuente en la práctica diaria del médico familiar, éstas se presentan con más frecuencia en mujeres jóvenes con vida sexual activa y que involucra generalmente a la pareja, siendo con frecuencia generadora de conflicto de pareja, que el médico familiar debe manejar.

¿Cuál es la frecuencia de la Displasia Cervicouterina en pacientes con infección por virus del Papiloma Humano en la Clínica Hospital del ISSSTE del Puerto de Veracruz?

JUSTIFICACION

Los datos epidemiológicos en los últimos años revelan que las infecciones por Virus del Papiloma Humano, son frecuentes como enfermedades de transmisión sexual.

Sabemos que el Virus del Papiloma Humano genital aparece con mayor frecuencia en *personas sexualmente activas, de 20 a 24 años, en raza blanca, con promiscuidad sexual, embarazos, abortos, uso de anticonceptivos orales, fumadores, múltiples parejas sexuales, estado socioeconómico bajo, mala higiene de genitales y compañeros no circuncidados.*

Las infecciones por Virus del Papiloma Humano son frecuentes, por lo tanto, es conveniente realizar un estudio en nuestra población de dicha frecuencia debido a su relación con las displasias cervicales.

El incremento de infección por Virus del Papiloma Humano, se ha detectado en la consulta externa del programa de DOC del departamento de medicina preventiva del Hospital General del I.S.S.S.T.E. del Puerto de Veracruz, lo cual motiva el estudio de la frecuencia de este problema en nuestra comunidad derechohabiente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de displasias en pacientes infectadas con Papilomavirus (Virus del Papiloma Humano) en el Hospital General del ISSSTE del Puerto de Veracruz en el periodo comprendido del 10 de Marzo de 1994 al 30 de Junio de 1995.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Investigar la edad de mayor frecuencia de pacientes infectados con Virus del Papiloma Humano (VPH).
- 2.- Investigar el inicio de vida sexual, en pacientes infectadas con Virus del Papiloma Humano y con displasia leve, moderada y grave.
- 3.- Detectar el número de embarazos en infección en pacientes con infección Virus del Papiloma Humano
- 4.- Determinar el número de compañeros en pacientes con Virus del Papiloma Humano y displasia.
- 5.- Determinar el hábito de fumar en pacientes con infección con Virus del Papiloma Humano y displasia.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal retrospectivo.

Población, lugar y tiempo de estudio

Derechohabientes femeninas del hospital General del ISSSTE del Puerto de Veracruz, comprendido del 1º de Marzo de 1994 al 30 de junio de 1995.

Tipo de muestra y tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra fue el número de pacientes femeninas que acudieron al programa D.O.C. en el Hospital General del ISSSTE del 10 de Marzo de 1994 al 30 de Junio de 1995.

Los criterios de inclusión

- 1.- Pacientes femeninas de 18 años y más.
- 2.- Derechohabientes
- 3.- Pacientes con Papilomavirus cervicouterina diagnosticadas, por papanicolaou y corroboradas por estudio histopatológico.

Criterios de exclusión

1. No derechohabientes.
2. Pacientes menores de 18 años
3. Pacientes que no desearon participar en el estudio
4. Pacientes con displasia no corroborada por estudio histopatológico.

Criterios de eliminación

Pacientes que no continuaron en el estudio por embarazo.

INFORMACION A RECOLECTAR Y PROCEDIMIENTO PARA CAPTURAR LA INFORMACION

Se identificaron pacientes que asistieron al departamento de D.O.C. del Hospital General del I.S.S.S.T.E. del Puerto de Veracruz, que reportaron infección por Papilomavirus.

Posteriormente se les notificó por medio de un telegrama, para que asistieran al Departamento de D.O.C., donde se les informó el motivo de su presencia en el servicio.

Se tomaron datos personales, en un formato previamente elaborado, a cada una de las pacientes (se anexa hoja de recolección de datos).

Posteriormente fueron canalizadas al Servicio de Colposcopia en donde se les realizó, un estudio colposcópico para corroborar, consistiendo en lo siguiente:

Se colocó a la paciente en posición de litotomía, se introdujo espejo vaginal, se tomó un papanicolaou de control con cepillo de brocha, se efectuó limpieza del mismo con solución fisiológica, con torundas de algodón, se

aplicó solución de ácido acético y posteriormente solución de lugol, localizando los sitios más sugerentes de displasia.

El procedimiento de prueba de biopsia cervical se realiza con pinzas especiales para biopsia de sacabocado de Tisler, no se necesitan anestésicos porque el cuello uterino es relativamente insensible al dolor.

Ya corroborado el diagnóstico de las pacientes requeridas tanto colposcópicamente e histológicamente, fueron incluidas en el estudio.

CONSIDERACIONES ETICAS

El propósito de la investigación biomédica que involucra, seres humanos, tiene como finalidad mejorar el diagnóstico de los procedimientos terapéuticos y profilácticos, para el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

A cada paciente se le explicó sobre el estudio, al que sería sometida, anticipándole los beneficios del mismo y las molestias que pudiera presentar durante el estudio que se le practicaría. Como estos estudios se realizan de rutina en los programas preventivos de detección oportuna del cáncer, no se requirió de consentimiento por escrito de las pacientes.

RESULTADOS

El trabajo de investigación se llevó a cabo durante 1 años 3 meses, en servicio D.O.C. del Hospital del ISSSTE, asistiendo un total de 10,560 mujeres de las cuales 142 tuvieron resultados positivos a Virus del Papiloma Humano, de las 142, 78 tuvieron Virus del Papiloma Humano y Displasia lo que representó el 54.92% y 64 tuvieron Virus del Papiloma Humano sin displasia, relacionados a cervicitis crónica que representa el 45.07%

De las 78 pacientes con Virus del Papiloma Humano y displasia, tuvieron edades entre los 18 y 72 años, con una media de 41.53 años.

La displasia asociada al Virus del Papiloma Humano, se observó con mayor frecuencia en el grupo de 40 a 49 años que corresponde a 26 pacientes (34.21%), con media de 44.15, seguida del grupo de 30 a 39 años que corresponde a 21 pacientes (27.63%) con una media de 33.42 y en tercer lugar de 21 a 29 años que corresponde a 15 pacientes con una media de 24.93.

En relación al inicio de vida sexual activa se encontró la mayor frecuencia en mujeres jóvenes de 15 a 20 años, con una media de 17.50

En relación al número de embarazos, se encontró que las pacientes que tuvieron 3.68 embarazos, mostraron un porcentaje más alto de displasia, en comparación a las que tuvieron un solo embarazo.

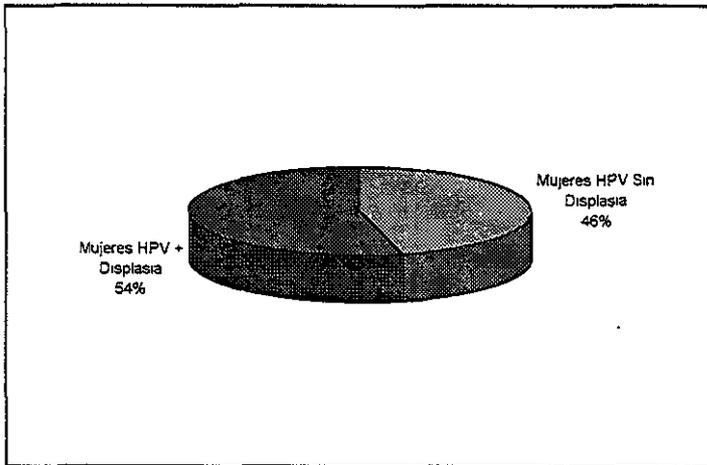
En general se observó que el porcentaje más alto de displasia, fue en pacientes que reportaron un solo compañero sexual, en comparación de las que tuvieron más de uno.

En cuanto al hábito tabaquico un 14.42% fuman y un 85.58% lo negaron.

De las pacientes que fueron estudiadas se observó que la displasia leve tuvo una frecuencia de 72%, la moderada 16% y la grave 12%.

(CUADRO 1A)

FRECUENCIA DE PACIENTES CON VPH QUE DESARROLLARON
DISPLASIA Y PACIENTES
CON VPH QUE NO DESARROLLARON LA DISPLASIA



**DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD
EN PACIENTES CON INFECCION HPV
DISPLASIA LEVE, MODERADA Y GRAVE**

CUADRO No I

DISPLASIA								
GRUPO ETARIO	LEVE		MODERADA		GRAVE		TOTAL	
	No	%	No	%	No.	%	No.	%
21-29	9	11.84	4	5.26	2	2.63	15	19.74
30-39	15	19.74	3	3.95	3	3.95	21	27.63
40-49	20	26.32	4	5.26	2	2.63	26	34.21
50-59	6	7.89	1	1.32	2	2.63	9	11.84
60-69	3	3.95					3	3.95
≥ 70	2	2.63					2	2.63
TOTAL	55	72.37	12	15.79	9	11.84	76	100.00

FUENTE DE INFORMACION
Cédula de recolección de datos

**INICIO DE LA VIDA SEXUAL ACTIVA (IVASA)
EN PACIENTES CON INFECCION POR HPV
Y DISPLASIA LEVE, MODERADA Y GRAVE.**

CUADRO No II

GRUPO ETARIO	INICIO DE VIDA SEXUAL							
	LEVE		MODERADA		GRAVE		TOTAL	
	No	%	No	%	No.	%	No.	%
15-20	34	44.74	7	9.21	6	7.89	47	61.84
21-25	17	22.37	4	5.26	1	1.32	22	28.95
26-30	4	5.26	1	1.32	2	2.63	7	9.21
TOTAL	55	72.37	12	15.79	9	11.84	76	100.00

FUENTE DE INFORMACION
Cédula de recolección de datos

**NUMERO DE EMBARAZOS EN PACIENTES CON
INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO Y DISPLASIA
LEVE, MODERADA Y GRAVE**

CUADRO No. III

GRUPO	NUMERO DE EMBARAZOS							
	LEVE		MODERADA		GRAVE		TOTAL	
	No	%	No	%	No.	%	No.	%
0-1	12	15.79	5	6.58	6	7.89	23	30.26
2-4	29	38.16	7	9.21	1	1.32	37	48.69
≥ 5	14	18.42			2	2.63	16	21.05
TOTAL	55	72.37	12	15.79	9	11.84	76	100.00

FUENTE DE INFORMACION
Cédula de recolección

NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES EN RELACION A INFECCION HPV DISPLASIA LEVE, MODERADA Y GRAVE

CUADRO No. IV

GRUPO	PROMISCUIDAD SEXUAL							
	LEVE		MODERADA		GRAVE		TOTAL	
	No	%	No	%	No.	%	No.	%
1 COMP.	33	49.25	5	7.46	10	14.92	48	71.63
2 COMP.	9	13.43	4	5.97	1	1.49	14	20.89
≥ 3 COMP.	4	5.97			1	1.49	5	7.46
TOTAL	46	68.65	9	13.43	12	17.90	67	100.00

FUENTE DE INFORMACION
Cédula de recolección de datos

**DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA DE TABAQUISMO
POSITIVO EN PACIENTES CON INFECCION HPV. Y DISPLASIA
LEVE, MODERADA Y GRAVE.**

CUADRO No V

GRUPO	TABAQUISMO							
	LEVE		MODERADA		GRAVE		TOTAL	
	No	%	No	%	No.	%	No.	%
NO FUMARON	46	60.53	11	14.47	8	10.53	65	85.53
SI FUMARON	9	11.84	1	1.32	1	1.32	11	14.48
TOTAL	55	72.37	12	15.79	9	11.85	76	100.00

FUENTE DE INFORMACION
Cédula de recolección de datos 9xxx (n=42)

ANALISIS

En nuestro estudio se observó una frecuencia de displasia leve en un 72%, moderada un 16%, y grave un 12%. En general, también la displasia leve predominó con porcentaje similares en el resto de las variantes estudiadas.

La displasia asociada al VPH, se observó con mayor frecuencia en el grupo de 40-49 años (34.21%), seguida por 30-39 años (27.63%), y de 21-29 (19.74%). Sin embargo, al analizar el grupo por grado de displasia, observamos que solo en la leve, se mantiene las mismas proporciones.

El inicio de vida sexual, se reportó con mayor frecuencia en el grupo etario, de 15 a 20 años (61.84%).

Las mujeres con 2 o 4 embarazos mostraron el porcentaje más alto de displasia (48.69%). En relación a los abortos el (88.23%) se concentró en mujeres con antecedentes de 1 y 2 abortos.

El porcentaje más alto de displasia (71.63%), se observó en mujeres que respondieron a tener un solo compañero sexual.

El (93.42%) de los compañeros no circuncidados.

Por último el (85.53%) niega el hábito tabaquico.

CONCLUSIONES

En este trabajo encontramos que la frecuencia de displasia en pacientes con infecciones por Virus del Papiloma Humano es de 54.92% que representa un número considerable de nuestras pacientes infectadas con Virus del Papiloma Humano.

En relación a la prevalencia de acuerdo al número de casos examinados este es de 0.73% lo que nos valora por debajo de lo reportado por otros países.

En relación a edad, la más frecuente que fue de 40 a 49 años es probable porque no habían tenido estudios previos que determinaran la presencia de Virus del Papiloma Humano, el cual como no los reporta la literatura es más frecuente en mujeres jóvenes.

Las diferencias encontradas en este estudio probablemente responden a la diferencia en hábitos culturales de nuestra población, considerando que es posible que las mujeres jóvenes en nuestro país no acuden a estos servicios por falta de educación sexual y promoción de las campañas de detección.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Giuseppe de Palo y Col. Infección por el virus de Papiloma. (Colposcopia y patología del tracto genital inferior (Junio 1993; 148-196)
- 2.- Alcántara Vázquez Avissai y Col. Comportamiento de los organizadores nucleares en el cervix normal, infección por virus del papiloma humano y cancer cervicouterino, Ginec Obst Méx. 1992, 60, 286-289
- 3.- Vasconcelos Allende Mauricio y Col. Búsqueda, detección y control del Virus del Papiloma Humano (Gineco Obst. Mex. 1992; 37-41)
- 4.- Schiffman M.H. y Col. The epidemiology of cervical carcinogenesis cancer 1995 Nov 15; 76 (Suppl; 1888-1901)
- 5.- Iwasaw. A. y Col. Substantial Clinical, epidemiologic; cancer 1996 Jun 1; 77(11) 2275-9
- 6.- Gutman L.T. y Col. cervical vaginal and intraanal human papillomavirus infection of young girls with external genital warts; (J. Infect-Dis 1994 aug; 170 (2) 339-344
- 7.- Muñoz N. y Col. El Virus del Papiloma Humano en la etiología del cáncer cervicouterino (Bol of sanit panam 1993; 115; 301-309)
- 8.- Garfias Cano Rocío y Col. Conceptos actuales sobre infección por virus del Papiloma Humano (Ginec Obst 1995; 509-513)
- 9.- Garrido Guerrero Efraín y Col. Different arrangement of human papillomavirus E2 binding sites distinguishes cutaneous types from those associated with mucosal lesions. 9 arch med res 1996; 386-393)

- 10.- Von Der Meden A. J. Werner; Correlación Cito-colposcópica-histológica de lesiones cervicales preinvasoras e infección cervical por virus del Papiloma Humano (Ginecología y Obstetricia de México; Vol. 63, Septiembre 1995. 365-371)
- 11.- S. Rihet. M. y Col. Oncogenic Human Papillomavirus and ploidy in cervical lesions (Clin pathol 1996; 892-895)
- 12.- Riou Guy y Col. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA (lancet 1990; 335; 1171-1174)
- 13.- González Sánchez José Luis y Col. factor masculino en la incidencia y persistencia de condiloma de cervix y neoplasia intraepitelial cervical (Gineco Obst. Mex. Nov. 1991; 59; 335-340)
- 14.- Koutsky L. Epidemiologic of Genital Human Papillomavirus Infection Am-J-Med-1997 May 5-3-8
- 15.- Sun-XW-Eller Brock Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency – Virus Seropositive Women Ostet Gineco 1995 May 680-6
- 16.- Aparicio Duque Rafael y Col. Cloacogenic Carcinoma of the anal Canal and Associated Viral Lesions cancer December 1991. 2422-2425
- 17.- Ferenczy Alex y Col. pearly penilepapules: absence of humanpapillomavirus DNA by the polimerase chain reaction. (Obstetric and gynecology July 1991, 118-122)
- 18.- W. Grayson y Col. Detection of Integrated high risk Human Papillomavirus in adenoidcistic carcinoma of the uterine cervix (Clin pathol 1996; 805-809)
- 19.- K. M. Tham y Col. Diagnostic Sencitivity of polimerase chain reaction and southern blot hybridization for the detection of human Papillomavirus DNA in

- biopsy specimens from cervical lesions 8Anatomic pathologic May 1991; 638-645)
- 20.- Boyle Coleen A. y Col. Cervical Intraepithelial neoplasia Among Women With Papiiomavirus. Infection Compared to women with trichomonas infection. *Cancer* (1989; 64; 168-172)
 - 21.- Alexander Margaret y Col. generation of tumor = specific cytolytic Lymphocytes from peripheral blood of cervical cancer patients by in vitro stimulation with a synthetic human papillomavirus.
 - 22.- Carol. L. Langley y Col. HIV=1, HIV=2 human pailomavirus infection and cervical neoplasia in high-risk African woman (*AIDS* 1996. 413-417)
 - 23.- Fife Kennet H. y Col. Symptomatic and asymptomatic cervical infections with human papillomavirus during pregnancy (the journal of infectious diseases (December 1987; Vol 156; 904-910)
 - 24.- Herrera Rolando y Col. Factores de nesgo de carcinoma invasor del cuello uterino en America Latina (*Bol of sanit panam* 109; 1; 6-24)
 - 25.- Griffin N. R. y Col. Demonstration of multiple HPV types in normal cervix and in cervix squamous cell carcinoma using the polymerase chain reaction on paraffin wax embedded material (*cancer research* 1989; 32-35)

PREVALENCIA DE LOS SIGNOS DE INFECCION POR HPV EN EXTENDIDOS CITOLOGICOS

Pais	Período	Tipo de examen	No. de casos examinados	Positividad (%)	Autores
Francia (París)		Screening	1.036.020	0.7%	De Brux y col. ³⁰
Canadá (Quebec)	1975-1979	Screening	234.715	1.69%	Meisels y Morin ¹⁰³
canadá (Quebec)	9 años	Screening	359.722	2.7%	Meisels y Morin ¹⁰⁴
Italia (Milán)	1978-1982	Screening	360.739	0.5%	De Palo ³⁶
Australia (Victoria)	1982-1985	Screening	1.120.000	4.1%	Drake y col. ⁴⁵
Australia (Sidney)	6 meses	Pacientes ambulat.	7.281	1.3%	Reid y col. ¹²⁶
Australia (Perth)	1978-1982	Clínica para ETS	2.992	13.4% (1978) 16.1% (1982)	Armstrong y col. ⁵
India (Calcuta)		Pacientes ambulat.	2.275	2.24%	Chakrabarti y col. ²¹
Alemania (Friburgo-Ulm-Heidelberg)		Pacientes ambulat.	9.295	2.1%	De Villiers y col. ⁴²
Italia (Milán)	1978-1982	Pacientes ambulat.	18.548	2.5%	De Palo ³⁶
Nueva Zelanda (Christchurch)	12 meses	Consultorio privado	6.348	0.24%	Lyllie y col. ⁹³
Nueva Zelanda (Christchurch)	20 meses	Clínica para ETS	500	8.0%	Lyllie y col. ⁹³

ETS: Enfermedades de transmisión sexual

HOSPITAL GENERAL ISSSTE VERACRUZ, VER.

RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ EDAD _____ FECHA _____

DIRECCION _____ CEDULA _____

OCUPACION _____ AHFCA _____ APP Ca _____

INICIO VIDA SEXUAL _____ Número de embarazos _____

NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES _____ TABAQUISMO _____